

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et de Pharmacie

Année 2019

THESE

**POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**
(décret du 16 janvier 2004)

Présentée et soutenue publiquement
le 28 juin 2019 à Poitiers
par **Mademoiselle Maud BARIL**

**Adalimumab et rectocolite hémorragique :
Expérience monocentrique chez 51 patients**

Composition du Jury

Président : Madame le Professeur Christine Silvain

Membres : Monsieur le Professeur David Tougeron
Monsieur le Professeur Jean-Michel Goujon
Monsieur le Professeur Jean-Pierre Richer

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Philippe Beau

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et de Pharmacie

Année 2019

THESE

**POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**
(décret du 16 janvier 2004)

Présentée et soutenue publiquement
le 28 juin 2019 à Poitiers
par **Mademoiselle Maud BARIL**

**Adalimumab et rectocolite hémorragique :
Expérience monocentrique chez 51 patients**

Composition du Jury

Président : Madame le Professeur Christine Silvain

Membres : Monsieur le Professeur David Tougeron
Monsieur le Professeur Jean-Michel Goujon
Monsieur le Professeur Jean-Pierre Richer

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Philippe Beau

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALLAL Joseph, thérapeutique
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie (**retraite 09/2019**)
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CARRETIER Michel, chirurgie générale (**retraite 09/2019**)
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HOUE TO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (**en détachement**)
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jiad, chirurgie infantile
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie

- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie (**retraite 09/2019**)
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (**en détachement**)
- BILAN Frédéric, génétique
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie – virologie – hygiène
- COUDROY Rémy, réanimation (**en mission 1 an**)
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie (**en mission 1 an**)
- JAVAUGUE Vincent, néphrologie
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- PALAZZO Paola, neurologie (**pas avant janvier 2019**)
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- SAPANET Michel, médecine légale
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- BINDER Philippe
- GOMES DA CUNHA José

Professeurs associés de médecine générale

- BIRAULT François
- FRECHE Bernard
- MIGNOT Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VALETTE Thierry

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Pascal
- ARCHAMBAULT Pierrick
- BRABANT Yann
- VICTOR-CHAPLET Valérie

Enseignants d'Anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié
- GAY Julie, professeur agrégé

Professeurs émérites

- DORE Bertrand, urologie (08/2020)
- EUGENE Michel, physiologie (08/2019)
- GIL Roger, neurologie (08/2020)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2020)
- HERPIN Daniel, cardiologie (08/2020)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (16/02/2019)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (24/11/2020)
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (08/2021)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2020)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2020)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2021)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONToux Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, cancérologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
- MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (ex-émérite)
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- POURRAT Olivier, médecine interne (ex-émérite)
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

Remerciements

A Madame le Professeur Christine Silvain,

Merci d'avoir accepté de présider ce jury de thèse. Votre enseignement et votre expérience m'ont été précieux durant toutes ces années à vos côtés. Veuillez recevoir mes remerciements les plus sincères.

A Monsieur le Professeur David Tougeron,

Je te remercie d'avoir accepté d'être membre de mon jury de thèse. Sois assuré de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Jean-Michel Goujon,

Merci pour votre gentillesse et votre dévouement. C'est un honneur de vous avoir parmi les membres de mon jury.

A Monsieur le Professeur Jean-Pierre Richer,

Merci d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse. Votre enseignement m'a été très précieux.

A Monsieur le Docteur Philippe Beau,

Je ne saurais comment vous remercier pour toutes les connaissances que vous m'avez apportées. Je resterai toujours sensible à votre savoir et essayerai tant que possible de le transmettre dans ma vie professionnelle future. Merci encore pour votre disponibilité et votre bienveillance à mon égard ! Cela a été pour moi un honneur que vous dirigiez ma thèse et je suis encore plus touchée d'être la dernière d'une longue série ! En espérant avoir été à la hauteur...

A Frédérique,

Merci pour ton enseignement et ta sympathie. Travailler à tes côtés a été pour moi un apprentissage concret de la médecine. Merci encore de m'avoir fait grandir...

A Ginette,

Merci pour tes connaissances enrichissantes et ton enseignement pendant toutes ces années !

A Coralie, une co-interne ... devenue chef...,

Merci à toi pour ton soutien, ta gentillesse, tes connaissances et ta disponibilité qui, au quotidien, m'ont permis de devenir tous les jours un peu plus grande...

A Thierry Barrioz et Marc,

Merci pour votre formation en endoscopie toujours dans la bonne humeur !

Merci à Florian, Paul-Arthur, Laura et Benoit.

A mes co-internes (devenus chefs pour certains et partis loin pour d'autres) : Nicolas, Clémence, Benjamin, Alexandre, Anaïs, Rayan, Elodie, Anne-Lise, Raphaël, Estelle, Camille, Valentin, Alexandre, Simon, Stéphane, Astrid, Claire, Louise, Stéphane, Jean, Amale, Guillaume et Nathan. Merci pour votre bonne humeur et votre soutien pendant toutes ces années passées à vos côtés. Et surtout un grand merci pour vos encouragements lors des journées de DES !!! C'est avec nostalgie que je vous quitte pour de nouvelles aventures...

A Maud C, une co-interne formidable avec qui j'ai passé toutes ces années !!! Encore merci à toi pour ta spontanéité et ta bonne humeur qui restera à jamais gravée...

A l'équipe d'endoscopie du H6, très formatrice, avec qui j'ai passé un très bon semestre !

A toute l'équipe paramédicale du service.

A l'équipe de Thouars « Éric, Vincent et Philippe » de m'avoir fait débiter mon internat en toute sérénité avec déjà une formation très complète de la spécialité.

A toute l'équipe médicale et paramédicale de réanimation du CH d'Angoulême et de radiologie du CH de La Rochelle.

A mes amis d'enfance, Mathilde, Adeline, Pauline V, Popy, Crevette, Bastien, Pada, Damien, Matthieu, ... qui m'ont accompagnée depuis toujours avec un soutien énorme de leur part et un divertissement certain à leur cotés...

A Margaux, qui a été à mes côtés depuis mes premiers jours de P1... Merci à toi pour toutes ces années de soutien ! Une amitié certaine et infaillible...

A Clémence, merci pour cette amitié. Ton soutien m'a été profond pendant toutes ces années...

Aux « Youhou », merci encore pour tous ces moments passés ensemble...

A mes parents, qui ont su être là pour moi et grâce à qui je suis arrivée jusqu'ici. Merci de m'avoir accompagnée dans ce rêve d'enfant ...Un grand merci à vous !

A Amélie, Fred, Tom, Camille et Pierre, qui ont su me divertir et également m'apporter plein de soutien pendant toutes ces années !

A Nathan, qui a été d'un énorme soutien pendant toutes ces années. Malgré la distance, nous avons su être forts !!! Merci pour ta patience et ton attention au quotidien...

A Mamie Odette, pour son attention à mon égard durant ces nombreuses années !

A Papy Joseph, qui aurait été fier de me voir diplômée !

Merci encore à tous et à ceux que je n'ai peut-être pas cités mais qui ont toujours été à mes côtés !

Sommaire

Introduction.....	1
Première partie : généralités	2
I. Épidémiologie	2
II. Physiopathologie.....	2
a. <i>Facteurs génétiques.....</i>	<i>2</i>
b. <i>Facteurs environnementaux</i>	<i>3</i>
c. <i>Réponse immune.....</i>	<i>3</i>
d. <i>Le TNF Alpha</i>	<i>4</i>
e. <i>Microbiote</i>	<i>5</i>
III. Localisation et activité de la RCH	6
a. <i>Classification de Montréal</i>	<i>6</i>
b. <i>RCH d'activité légère, modérée et sévère</i>	<i>6</i>
c. <i>Colite aiguë grave</i>	<i>7</i>
IV. Évaluation clinico-endoscopique.....	9
a. <i>Score d'évaluation de Mayo.....</i>	<i>9</i>
b. <i>Score d'évaluation UCEIS</i>	<i>10</i>
V. Évaluation histologique	10
VI. Les thérapeutiques dans la RCH	14
a. <i>La stratégie du « step-up »</i>	<i>14</i>
b. <i>Arsenal thérapeutique dans la RCH.....</i>	<i>14</i>
c. <i>Généralités sur l'adalimumab.....</i>	<i>18</i>
d. <i>Objectifs thérapeutiques et efficacité de l'adalimumab</i>	<i>19</i>
e. <i>Induction de la rémission par l'adalimumab</i>	<i>19</i>
f. <i>Maintien de la rémission par l'adalimumab</i>	<i>21</i>
g. <i>L'innocuité et les bénéfices du traitement par adalimumab</i>	<i>22</i>
h. <i>Adaptations thérapeutiques du traitement par adalimumab.....</i>	<i>23</i>
i. <i>Principales études au sujet du traitement par adalimumab dans la RCH.....</i>	<i>23</i>
Deuxième partie : notre étude	26
I. Objectif de l'étude	26
II. Patients et Méthodes	26
a. <i>Patients.....</i>	<i>26</i>
b. <i>Indications du traitement par adalimumab.....</i>	<i>26</i>
c. <i>Modalités de traitement par adalimumab</i>	<i>27</i>
d. <i>Suivi des patients.....</i>	<i>28</i>

e.	Évaluation de la réponse au traitement et des effets secondaires.....	29
i.	Définitions.....	29
ii.	Effets secondaires	30
iii.	Données étudiées	30
f.	Analyse statistique.....	31
III.	Résultats	32
a.	Schéma général de l'étude	32
b.	Caractéristiques des patients à l'inclusion	32
c.	Persistance du traitement par adalimumab au cours du suivi	35
i.	Chez les répondeurs primaires	35
ii.	Chez les répondeurs primaires en fonction de la co-prescription d'immunosuppresseur.....	36
iii.	Dans la population totale de l'étude	36
d.	Analyse de l'obtention de la réponse clinique	37
i.	Analyse univariée entre les RP et les NRP	37
ii.	Analyse selon le score Mayo moyen	38
iii.	Analyse selon le score UCEIS moyen chez les RP	39
iv.	Analyse selon le traitement par corticostéroïdes oraux chez les RP.....	39
v.	Analyse selon les critères biologiques : taux d'hémoglobine et de CRP chez les RP	40
vi.	Adalimumabémie chez les RP.....	40
e.	Modalités du traitement d'entretien par adalimumab et adaptation des doses	40
f.	Circonstances de poursuite ou d'arrêt du traitement par adalimumab.....	42
g.	Effets secondaires.....	42
IV.	Discussion.....	44
a.	Résultats essentiels.....	44
i.	Efficacité de l'adalimumab.....	44
ii.	Tolérance de l'adalimumab.....	46
b.	Description de la population étudiée	47
c.	Place de la co-prescription « immunosuppresseur-adalimumab ».....	48
d.	Limites de l'étude	48
e.	Conclusion.....	49
f.	Place de l'adalimumab, des anti-TNF α et des anti-intégrines dans le traitement de la RCH	50
g.	L'avenir	51
	Conclusion	52
	Abréviations	53
	Listes des figures et tableaux	55
	Bibliographie	57

Résumé	63
Serment d'Hippocrate	65

Introduction

La rectocolite hémorragique (RCH) et la maladie de Crohn (MC) sont des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) réparties de manière très hétérogène à l'échelle mondiale et sont plus fréquentes dans les pays développés. L'incidence de la RCH en Europe est la plus élevée à l'échelle mondiale avec 24,3 nouveaux cas par an pour 100 000 habitants.

Il s'agit d'une maladie chronique évoluant par poussées avec un profil évolutif variable d'un individu à un autre et difficilement prévisible au moment de l'entrée dans la maladie. Elle peut être bénigne avec une poussée unique ou sévère avec des poussées répétées et des complications (colite aiguë grave (CAG), cancer) pouvant nécessiter une colectomie. Elle peut avoir un retentissement majeur sur la qualité de vie des patients essentiellement en lien avec son évolution chronique et ses éventuelles complications.

Le traitement des formes légères repose sur les aminosalicylés et les corticostéroïdes tandis que le traitement des formes modérées à sévères repose sur les immunosuppresseurs, les biothérapies incluant les anti-TNF α , les anti-intégrines, les anti-IL12-IL23 et les anti-JAK.

Le 1^{er} anti-TNF α ayant eu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la RCH est l'infliximab. L'infliximab est adapté dans les poussées sévères de RCH, mais a plusieurs inconvénients notamment la nécessité d'hospitaliser le malade pour réaliser les injections intraveineuses et le risque d'immunisation qui justifie pour certains la co-prescription d'immunosuppresseurs.

L'adalimumab fait partie de l'arsenal thérapeutique disponible dans la RCH depuis 2012. Il a pour principaux avantages une administration sous-cutanée d'où son utilisation aisée à domicile ainsi qu'un risque faible d'immunisation, ce qui pourrait expliquer l'absence de bénéfice de la co-prescription d'immunosuppresseurs.

Le but de notre travail a été d'évaluer la réponse clinique et la tolérance au traitement par adalimumab aussi bien dans le traitement d'induction que dans le traitement d'entretien dans une cohorte de patients atteints de RCH d'activité modérée à sévère.

Première partie : généralités

I. Épidémiologie

L'incidence de la RCH varie considérablement à l'échelle mondiale mais reste en croissante augmentation ces dernières décennies.

Elle varie de 0 à 24,3/100 000 habitants dans le monde entier avec respectivement 6,3/100 000 habitants en Asie et au Moyen-Orient, 19,2/100 000 habitants en Amérique du Nord et 24,3/100 000 habitants en Europe.

L'incidence de la RCH est plus élevée dans les pays industrialisés et dans les régions du nord selon un gradient Nord/Sud (1).

L'incidence de la RCH est plus élevée que celle de la MC en Europe à l'exception de la France où l'incidence de la RCH y est inférieure.

Il existe en Europe un gradient Est-Ouest avec une réduction progressive de ce gradient devant une augmentation de l'incidence de la RCH dans les pays de l'Est ces dernières années, très probablement en lien avec des études récentes d'incidence menées en Europe de l'Est (2).

Il existe une prédominance masculine à la RCH essentiellement après l'âge de 45 ans. En effet, auparavant, l'incidence est comparable entre les deux sexes à l'exception de la forme pédiatrique où il existe une prédominance féminine (3).

II. Physiopathologie

La RCH est une entité appartenant au groupe des MICI.

C'est une maladie chronique résultant de l'interaction de plusieurs facteurs notamment génétiques et environnementaux partagés par les membres d'une même famille (4).

a. Facteurs génétiques

Les agrégations familiales existent mais sont moins fréquentes que dans la MC. Le risque relatif de développer la même pathologie pour les apparentés au 1^{er} degré est entre 2 et 8 pour la RCH et entre 5 et 10 pour la MC (5).

De nombreux gènes de susceptibilité ont été identifiés comme impliqués dans le développement des MICI (3p21.31, NKX2-3 et CCNY).

Durant de nombreuses années, le gène NOD2 était le seul gène identifié spécifique à la MC. En effet, il n'était pas impliqué dans la RCH.

Depuis, de nombreux loci ont été identifiés et reconnus comme étant exclusifs à la RCH (IL10, ARPC2, ECM1, HERC2, STAT3 et PTPN2) (6).

Il n'existe actuellement pas de recommandation pour les apparentés d'un patient porteur d'une MICI que ce soit sur le plan génétique ou environnemental (5).

b. Facteurs environnementaux

Seulement 2 facteurs environnementaux ont été identifiés comme ayant un rôle dans le développement de la RCH.

Le tabac a un rôle protecteur dans la RCH. Cela a été démontré dans une méta analyse publiée dans les années 1990 confirmant l'association inverse entre le tabagisme et la RCH (Odds Ratio (OR) à 0.41) (7) puis confirmé dans une méta analyse publiée en 2006 (8).

La consommation tabagique devrait être évaluée chez tous les patients atteints de MICI et devrait être conseillée vers le sevrage. Le tabac ne devrait pas être considéré comme une option thérapeutique (9).

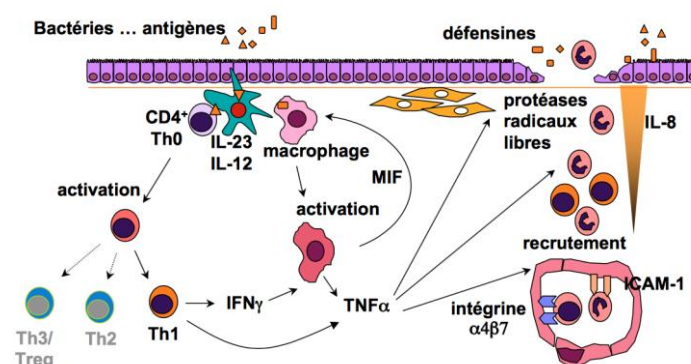
L'appendicectomie serait protectrice dans la RCH (10).

c. Réponse immune

Le système immunitaire inné réalise une réaction immunitaire exagérée en réponse à une reconnaissance anormale des antigènes du microbiote. Cela est ainsi responsable des lésions destructrices observées au niveau de la muqueuse intestinale dans cette pathologie (Figure 1).

La réponse immunitaire essentiellement retrouvée dans les MICI est une réponse lymphocytaire de type Th1. L'atteinte de la barrière épithéliale est en lien avec la présence d'un grand nombre de *cellules T natural Killer* productrices d'interleukines à la base du processus inflammatoire (11).

Figure 1 : Cascade immuno-inflammatoire dans les MICI (12)



Dans la RCH, il a été mis en évidence le rôle prépondérant d'un récepteur exprimé sur la surface épithéliale qu'est le PPAR γ (Récepteur activé par les proliférateurs de peroxydases gamma) (13). Il a un rôle majeur dans l'activité anti-inflammatoire. C'est donc son déficit d'expression retrouvé dans la RCH qui en fait un acteur principal de l'inflammation. Ce déficit n'est pas retrouvé dans la MC.

Il est ainsi la cible de l'acide 5-aminosalicylique (5-ASA), d'où son implication dans le traitement de la RCH.

d. Le TNF Alpha

Le TNF α (Tumor Necrosis Factor) fait partie de la classe des cytokines possédant des propriétés pro-inflammatoires (Figure 2).

Il recrute des cellules inflammatoires responsables de l'inflammation présente au niveau de la paroi intestinale avec des conséquences tissulaires.

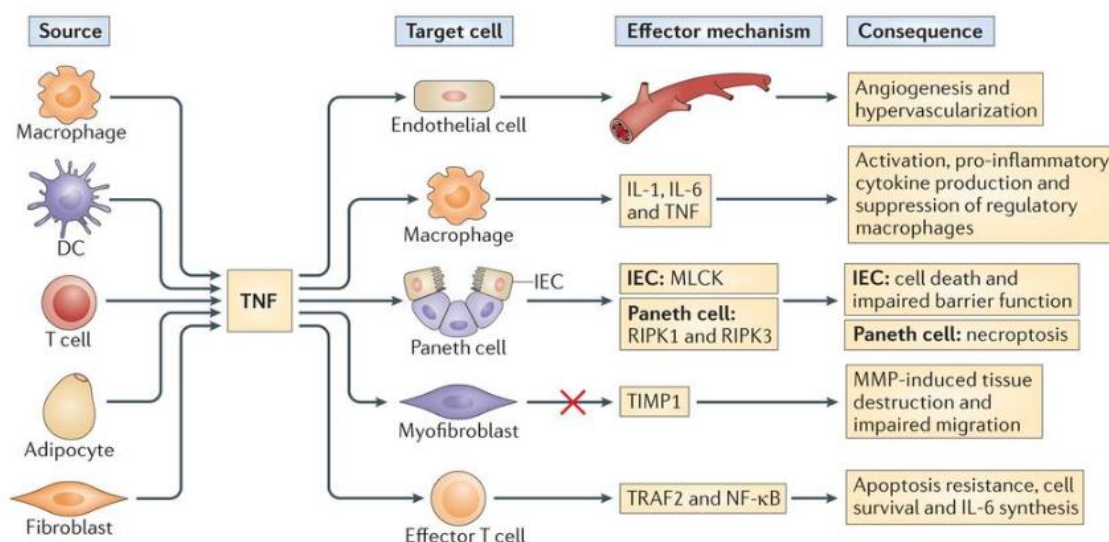
Il intervient également dans les phénomènes apoptotiques et de prolifération cellulaire (14).

L'inflammation est donc le résultat d'un défaut de la régulation de la réponse immunitaire innée (15).

Cela en fait ainsi une cible thérapeutique que sont les anti-TNF α dont l'adalimumab fait partie.

D'autres cibles thérapeutiques ont alors émergé suite à l'identification de nouveaux facteurs impliqués dans l'inflammation comme l'interféron γ , les interleukines et les intégrines.

Figure 2 : Rôle central du TNF dans la physiopathologie des MICI (16)



Nature Reviews | Immunology

IL, interleukines; MCLCK, myosin light chain kinase; RIPK, receptor-interacting protein kinase; TIMP1, tissue inhibitor of matrix metalloproteinases 1.

e. Microbiote

Le microbiote correspond à l'ensemble des micro-organismes présents au sein de la flore digestive. La dysbiose correspondant au dérèglement du microbiote semble être impliquée dans la physiopathologie des MICI.

Il existe 4 acteurs principaux pouvant interagir avec le microbiote : les antibiotiques, les prébiotiques (substrats non digérés dans l'intestin grêle augmentant les populations de micro-organismes supposés bénéfiques dans le colon de l'hôte qui les ingère), les probiotiques (micro-organismes vivants qui exercent des effets bénéfiques sur l'hôte qui les ingère) et la transplantation de microbiote fécal (17). Leurs implications en pratique clinique restent limitées mais cela correspond à des voies en plein essor dans la prise en charge des MICI.

Les études réalisées n'ont pas révélé d'impact positif des prébiotiques et des probiotiques dans la prise en charge des MICI en dehors des essais randomisés contrôlés réalisés pour les probiotiques prouvant l'efficacité de VSL#3 dans la prévention de la pouchite dans la RCH et de *E. coli Nissle 1917* dans la prévention de la rechute de la RCH.

Pour ce qui est des antibiotiques dans la RCH, ils sont recommandés seulement quand une infection est suspectée ou immédiatement avant chirurgie. Ils ne sont pas recommandés pour le maintien de la rémission (4).

Enfin, la transplantation de microbiote fécal est quant à elle encourageante dans la RCH et est en cours d'exploration (18). Son impact n'a pas été démontré dans la MC.

III. Localisation et activité de la RCH

a. *Classification de Montréal*

La classification de Montréal (Tableau 1) permet de séparer la RCH en 3 groupes selon son extension au niveau colique. En effet l'atteinte rectale seule est nommée « E1 », l'atteinte colique gauche « E2 » et l'atteinte pancolique « E3 » (19).

Tableau 1 : Classification de Montréal sur l'extension de la RCH

Table 2 Montreal classification of extent of ulcerative colitis (UC)		
Extent		Anatomy
E1	Ulcerative proctitis	Involvement limited to the rectum (that is, proximal extent of inflammation is distal to the rectosigmoid junction)
E2	Left sided UC (distal UC)	Involvement limited to a proportion of the colorectum distal to the splenic flexure
E3	Extensive UC (pancolitis)	Involvement extends proximal to the splenic flexure

b. *RCH d'activité légère, modérée et sévère*

La RCH a un profil évolutif très variable d'un individu à un autre avec plusieurs stades de sévérité bien définis (4) selon les dernières recommandations européennes parues en 2017 (Tableau 2).

L'activité de la maladie est séparée en 3 groupes : légère, modérée ou sévère. La colite aiguë grave s'inscrit dans le groupe d'activité sévère. Il est en effet important de connaître le degré d'activité de la maladie car cela aura un impact notable sur la prise en charge.

Tableau 2 : Activité de la RCH adaptée aux critères de Truelove et Witts

	Mild	Moderate 'in between mild and severe'	Severe
Bloody stools/day	< 4	4 or more <i>if</i>	≥ 6 <i>and</i>
Pulse	< 90 bpm	≤ 90 bpm	> 90 bpm <i>or</i>
Temperature	< 37.5°C	≤ 37.8°C	> 37.8°C <i>or</i>
Haemoglobin	> 11.5 g/dl	≥ 10.5 g/dl	< 10.5 g/dl <i>or</i>
ESR	< 20 mm/h	≤ 30 mm/h	> 30 mm/h <i>or</i>
CRP	Normal	≤ 30 mg/l	> 30 mg/l

ESR, erythrocyte sedimentation rate; CRP, C-reactive protein; bpm, beats per minute.

La sévérité de la RCH a également été définie par la classification de Montréal (Tableau 3) (19).

Tableau 3 : Classification de Montréal sur la sévérité de la RCH

Table 3 Montreal classification of severity of ulcerative colitis (UC)		
Severity		Definition
S0	Clinical remission	Asymptomatic
S1	Mild UC	Passage of four or fewer stools/day (with or without blood), absence of any systemic illness, and normal inflammatory markers (ESR)
S2	Moderate UC	Passage of more than four stools per day but with minimal signs of systemic toxicity
S3	Severe UC	Passage of at least six bloody stools daily, pulse rate of at least 90 beats per minute, temperature of at least 37.5°C, haemoglobin of less than 10.5 g/100 ml, and ESR of at least 30 mm/h

ESR, erythrocyte sedimentation rate.

La rémission clinique est définie par un nombre de selle ≤ à 3 par 24 h, l'absence de sang retrouvé dans les selles et l'absence d'anomalie muqueuse lors de l'évaluation endoscopique (4).

c. Colite aiguë grave

La CAG est une urgence médico-chirurgicale. Sa définition repose sur des critères cliniques et biologiques appartenant aux critères de Truelove et Witts (Tableau 4) (20) et au score de Lichtiger (Tableau 5) (21).

Une poussée sévère de RCH est définie par un score de Lichtiger > à 10 et selon les critères de Truelove et Witts par une diarrhée aiguë sanglante (6 évacuations minimum par 24 h) correspondant au critère majeur avec au moins un des critères mineurs (22).

Tableau 4 : Critères de Truelove et Witts modifiés

1 critère majeur	
Nombre d'évacuations sanglantes/24h	≥ 6
ET au moins 1 critère mineur	
Température (°C)	≥ 37.8
Fréquence cardiaque (/min)	≥ 90
Hémoglobininémie (g/dl)	≥ 10.5
Vitesse de sédimentation (en mm à H1)	≥ 30
Albuminémie (g/dl)	≥ 35

Tableau 5 : Score de Lichtiger

Nombre de selles par jour (en plus du nombre habituel)	0-2	0
	3-4	1
	5-6	2
	7-9	3
	10 et plus	4
Selles nocturnes	Non	0
	Oui	1
Saignement rectal (en % du nombre de selles)	Absent	0
	< 50%	1
	50%	2
	100%	3
Incontinence fécale	Non	0
	Oui	1
Douleurs abdominales	Aucune	0
	Légères	1
	Moyennes	2
	Intenses	3
État général	Parfait	0
	Très bon	1
	Bon	2
	Moyen	3
	Mauvais	4
	Très Mauvais	5
Douleur abdominale provoquée	Aucune	0
	Légère et localisée	1
	Moyenne et diffuse	2
	Importante	3
Nécessité d'un antidiarrhéique	Non	0
	Oui	1

La corticothérapie par voie intraveineuse reste le traitement médical de première ligne de la CAG. En cas d'échec de cette première ligne de traitement, un traitement par infliximab ou ciclosporine est débuté. Il n'existe pas de différence en termes d'efficacité entre ces deux traitements (23).

La colectomie reste une alternative thérapeutique en cas de complication et doit être discutée à tout moment de l'évolution de la CAG. Elle doit être envisagée le plus précocement possible si l'indication chirurgicale est retenue.

IV. Évaluation clinico-endoscopique

a. Score d'évaluation de Mayo

Le score d'activité clinique de Mayo (Tableau 6) est un indice d'activité clinico-endoscopique de la RCH. Il est facilement utilisable et est devenu un standard utilisé dans les essais thérapeutiques (24).

La rémission clinique est définie par un score Mayo $\leq$ à 2 à condition qu'aucun des sous scores ne soit supérieur à 1.

La réponse clinique quant à elle est décrite par la diminution d'au moins 3 points ($\geq$ à 3) du score de Mayo et d'au moins 30% avec diminution du sous score de saignement rectal d'au moins 1 point ($\geq$ à 1) ou un sous score égal à 0 ou à 1 ($\leq$ à 1).

Quatre items sont décrits dans le score de Mayo avec, la fréquence des selles, le saignement rectal, l'évaluation globale de la gravité de la maladie par le médecin et l'aspect endoscopique.

Un score $<$ à 2 correspond à une maladie inactive. Entre 2 et 4, on décrit une activité faible de la maladie, entre 5 et 10 une activité modérée de la maladie et $>$ à 10 une activité sévère de la maladie.

Tableau 6 : Score de Mayo (24)

Fréquence des selles	0 : normale 1 : 1 à 2 selles en plus du nombre habituel 2 : 3 à 4 selles en plus du nombre habituel 3 : $\geq$ à 5 selles en plus du nombre habituel
Présence de sang dans les selles	0 : absent 1 : $<$ à 50% des émissions 2 : $\geq$ à 50% des émissions 3 : 100% des émissions
Appréciation globale de la gravité	0 : quiescente 1 : activité légère 2 : activité modérée 3 : activité sévère
Évaluation de la sévérité des lésions endoscopiques	0 : normale ou maladie inactive 1 : anomalies légères (érythème, diminution de la trame vasculaire, légère fragilité) 2 : anomalies modérées (érythème franc, disparition de la trame vasculaire, fragilité, érosions) 3 : anomalies sévères (saignement spontané, ulcérations)

b. Score d'évaluation UCEIS

Le score UCEIS (Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity) est un indice permettant d'évaluer l'atteinte endoscopique de la RCH depuis 2012 (Tableau 7).

Il est supérieur au score d'évaluation endoscopique Mayo. Cependant, en pratique clinique, le score endoscopique Mayo reste très souvent favorisé devant sa simplicité d'utilisation (25).

Dans une étude récente, un score UCEIS s'élevant à 4 a été retenu comme seuil déterminant certaines prises de décisions thérapeutiques, notamment pour envisager une escalade thérapeutique dans la RCH (26).

La cicatrisation endoscopique ou « mucosal healing » est un critère endoscopique déterminant de la réponse clinique de la maladie.

Tableau 7 : Score UCEIS (25)

Lésion élémentaire	Aspect (score)	Définition
Trame vasculaire	1. Normale	1. Trame vasculaire normale avec arborisation capillaire nettement définie
	2. Partiellement visible	2. Perte partielle de la trame vasculaire
	3. Non visible	3. Perte complète de la trame vasculaire
Saignements	1. Aucun	1. Pas de saignement visible
	2. Muqueux	2. Traces de sang coagulé à la surface de la muqueuse, mobilisable au lavage
	3. Luminal faible	3. Présence de sang frais en faible quantité dans la lumière
	4. Luminal modéré à sévère	4. Présence nette de sang dans la lumière ou suintement hémorragique de la muqueuse persistant après lavage
Erosions et ulcères	1. Aucun	1. Muqueuse normale
	2. Erosions	2. Déficits muqueux ≤ 5 mm, de couleur blanche/jaune à berges planes
	3. Ulcérations superficielles	3. Déficits muqueux > 5 mm, couverts d'un discret dépôt de fibrine restant superficiel
	4. Ulcérations creusantes	4. Déficits muqueux profonds et excavés, à berges légèrement surélevées

V. Évaluation histologique

Les lésions histologiques compatibles avec le diagnostic de RCH sont multiples :

- L'infiltrat inflammatoire aigu ou chronique (lymphocytose, plasmocytose basale, polynucléaires éosinophiles et neutrophiles dans la lamina propria, polynucléaires neutrophiles dans l'épithélium),
- Les anomalies architecturales avec la distorsion glandulaire, la destruction des cryptes avec les cryptes bifides, les abcès cryptiques,

- La diminution de la muco sécrétion,
- La présence d'érosion, d'ulcération au niveau de la surface épithéliale.

A la différence de la MC, il n'existe pas de granulome épithelioïde géantocellulaire ce qui en fait un élément primordial pour les distinguer.

Il est actuellement préconisé de réaliser 2 biopsies sur chaque segment colique et au niveau rectal. Elles doivent être de taille suffisante et être réalisées sur les zones les plus sévères (27).

Il existe de nombreux scores histologiques pour grader l'activité de la RCH. Le score de GEBOES (28) était le score le plus utilisé en pratique clinique (Tableau 8).

Il a été démontré que le grade histologique associé au score de GEBOES était prédictif du risque de récurrence chez les patients en rémission clinique (29).

Tableau 8 : Score de GEBOES (28)

Subscore	Characteristics
Grade 0	Structural (architectural change)
0.0	No abnormality
0.1	Mild abnormality
0.2	Mild or moderate diffuse or multifocal abnormalities
0.3	Severe diffuse or multifocal abnormalities
Grade 1	Chronic inflammatory infiltrate
1.0	No increase
1.1	Mild but unequivocal increase
1.2	Moderate increase
1.3	Marked increase
Grade 2A	Lamina propria eosinophils
2A.0	No increase
2A.1	Mild but unequivocal increase
2A.2	Moderate increase
2A.3	Marked increase
Grade 2B	Lamina propria neutrophils
2B.0	No increase
2B.1	Mild but unequivocal increase
2B.2	Moderate increase
2B.3	Marked increase
Grade 3	Neutrophils in epithelium
3.0	None
3.1	<5% crypts involved
3.2	<50% crypts involved
3.3	>50% crypts involved
Grade 4	Crypt destruction
4.0	None
4.1	Probable—local excess of neutrophils in part of crypt
4.2	Probable—marked attenuation
4.3	Unequivocal crypt destruction
Grade 5	Erosion or ulceration
5.0	No erosion, ulceration, or granulation tissue
5.1	Recovering epithelium + adjacent inflammation
5.2	Probable erosion – focally stripped
5.3	Unequivocal erosion
5.4	Ulcer or granulation tissue

Deux scores ont été dernièrement validés dans la RCH :

- L'index de Nancy (Figure 3) (30).
- Le score de RHI (Tableau 9) (Robarts Histological Index) (31).

Il est actuellement recommandé d'utiliser un de ces 2 scores pour grader l'activité de la maladie.

Figure 3 : Index de Nancy (30)

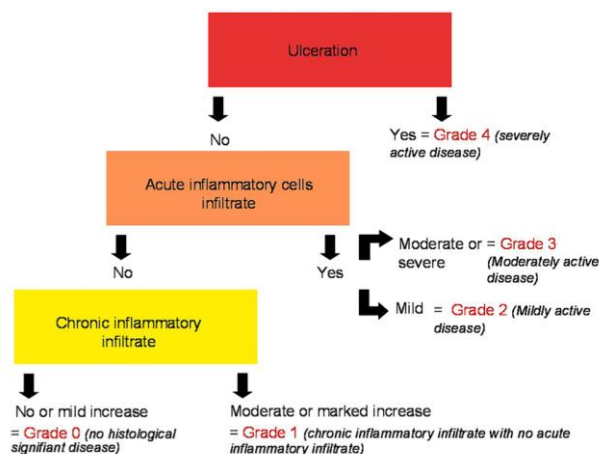


Tableau 9 : Score de RHI (31)

Component	Coefficient (SE)	p Value
Intercept	-9.62 (2.41)	<0.001
Chronic inflammatory infiltrate		
0=No increase	3.34 (1.27)	0.008
1=Mild but unequivocal increase		
2=Moderate increase		
3=Marked increase		
Lamina propria neutrophils		
0=None	5.60 (1.82)	0.002
1=Mild but unequivocal increase		
2=Moderate increase		
3=Marked increase		
Neutrophils in epithelium		
0=None	8.90 (1.21)	<0.001
1=<5% crypts involved		
2=<50% crypts involved		
3=>50% crypts involved		
Erosion or ulceration		
0=No erosion, ulceration or granulation tissue	14.92 (1.40)	<0.001
1=Recovering epithelium+adjacent inflammation		
1=Probable erosion—focally stripped		
2=Unequivocal erosion		
3=Ulcer or granulation tissue		

SE, standard error.

RHI = 1 × chronic inflammatory infiltrate level (4 levels)
 + 2 × lamina propria neutrophils (4 levels)
 + 3 × neutrophils in epithelium (4 levels)
 + 5 × erosion or ulceration (4 levels after combining Geboes 5.1 and 5.2).

L'histologie n'est actuellement pas intégrée dans les recommandations pour la prise en charge de la RCH, cependant elle fait partie des voies en cours d'exploration.

L'évaluation histologique de la cicatrisation de la muqueuse est un facteur pronostic majeur de la maladie. Des études sont encore nécessaires afin d'intégrer ces données histologiques dans la prise en charge des patients atteints de RCH.

Figure 4 : Muqueuse colique normale

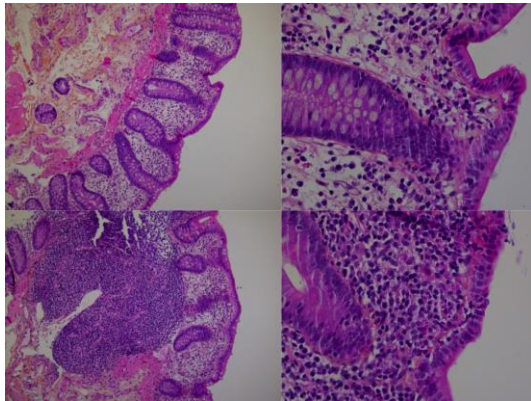
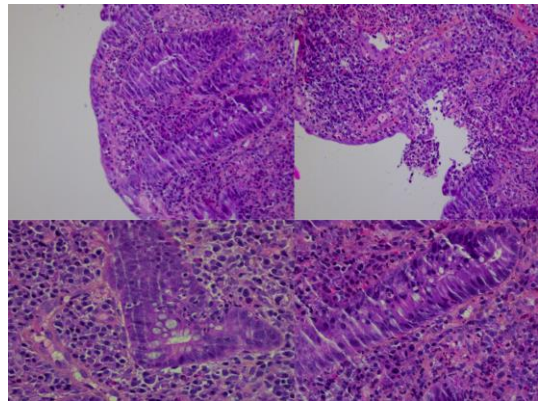
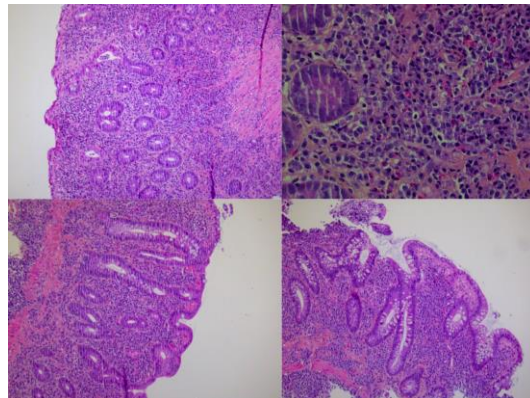


Figure 5 : RCH en poussée aiguë



Il existe des anomalies architecturales diffuses en poussée aiguë (Figure 5). On note la présence d'un infiltrat inflammatoire aigu siégeant au niveau de la lamina propria (lymphocytes, plasmocytes, polynucléaires neutrophiles). Il est également retrouvé des polynucléaires neutrophiles dans l'épithélium des cryptes correspondant aux cryptites.

Figure 6 : RCH chronique (en phase quiescente)



A la phase chronique (Figure 6), on retrouve des éléments inflammatoires au niveau de la lamina propria (lymphocytes, plasmocytes) correspondant à la plasmocytose basale sans inflammation active. Il existe des anomalies architecturales du type cryptes bifides, distorsion glandulaire.

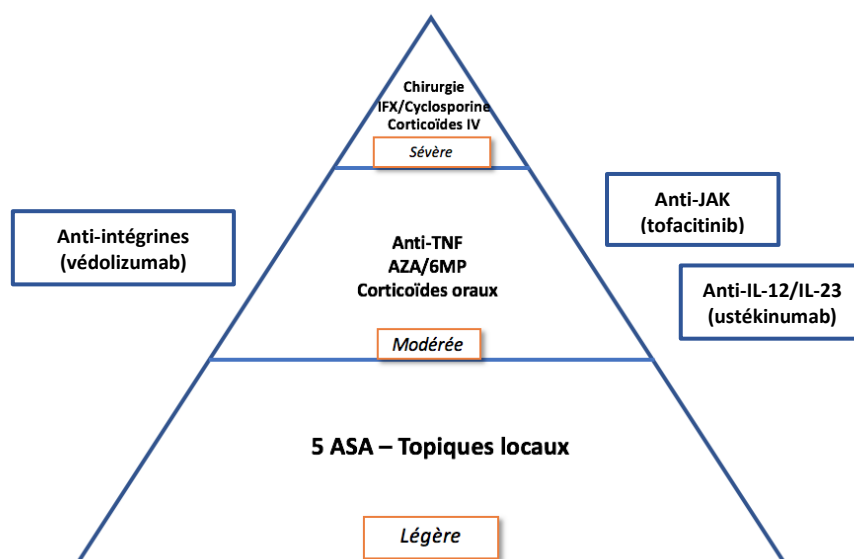
Les clichés ont été fournis aimablement par le Professeur Goujon.

VI. Les thérapeutiques dans la RCH

a. La stratégie du « step-up »

Actuellement dans la RCH, les objectifs thérapeutiques suivent la théorie du « step-up » (Figure 7). Elle correspond à une escalade progressive des thérapeutiques en fonction du degré d'atteinte de la maladie.

Figure 7 : La stratégie du « Step-up » au cours de la RCH



L'adalimumab qui appartient à la classe des anti-TNF α se retrouve dans la catégorie des RCH de gravité modérée à sévère.

b. Arsenal thérapeutique dans la RCH

De nombreuses molécules sont actuellement disponibles dans le traitement de la RCH d'activité modérée à sévère.

Les thérapeutiques les plus anciennes disponibles sont les anti-TNF α (infliximab, adalimumab, golimumab) et les anti-intégrines (védolizumab).

Les anti-JAK dont le tofacitinib fait partie, sont apparus dernièrement. Une étude récente a montré son efficacité en induction et en maintenance quels que soient les traitements antérieurement reçus (32).

Enfin, une étude de phase 3 (*Étude UNIFI présentée à l'UEGW 2018, D'après Sands BE et al.*) a montré l'efficacité de l'ustékinumab (anticorps monoclonaux : anti-IL-12/IL-23) en traitement d'induction dans la RCH modérée à sévère. Ces résultats sont encourageants et une étude pour valider l'ustékinumab en traitement d'entretien est en cours.

Il est difficile en pratique clinique d'orienter la stratégie thérapeutique en fonction des différentes molécules disponibles. Des algorithmes de prise en charge de la RCH sont parus en 2015 selon le consensus national français (Figure 8, 9 et 10) et ont permis d'éclaircir la prise en charge de la RCH d'activité modérée à sévère (33) (34).

Figure 8 : Algorithme approuvé pour le traitement de la RCH modérée active

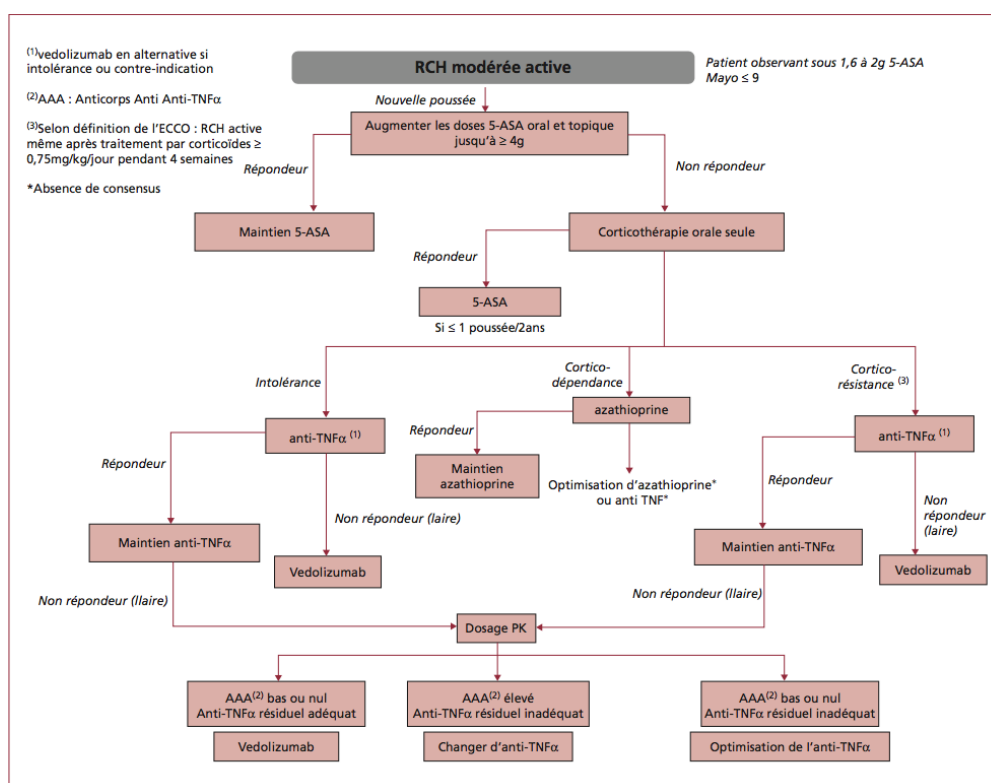


Figure 9 : Algorithme approuvé pour le traitement de la RCH sévère active

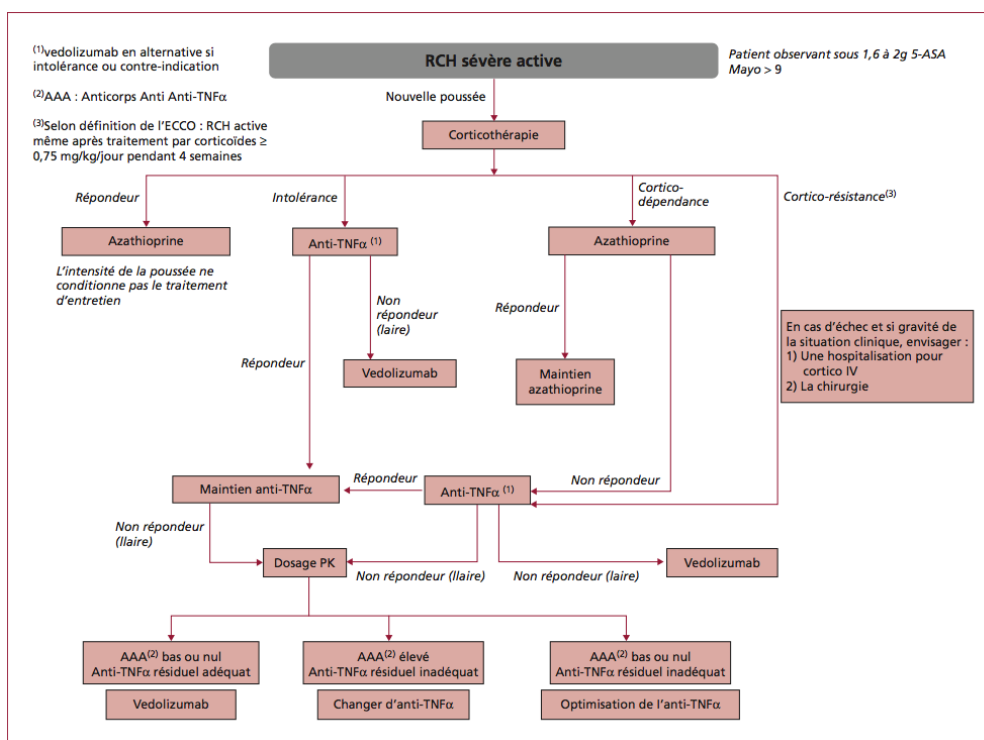
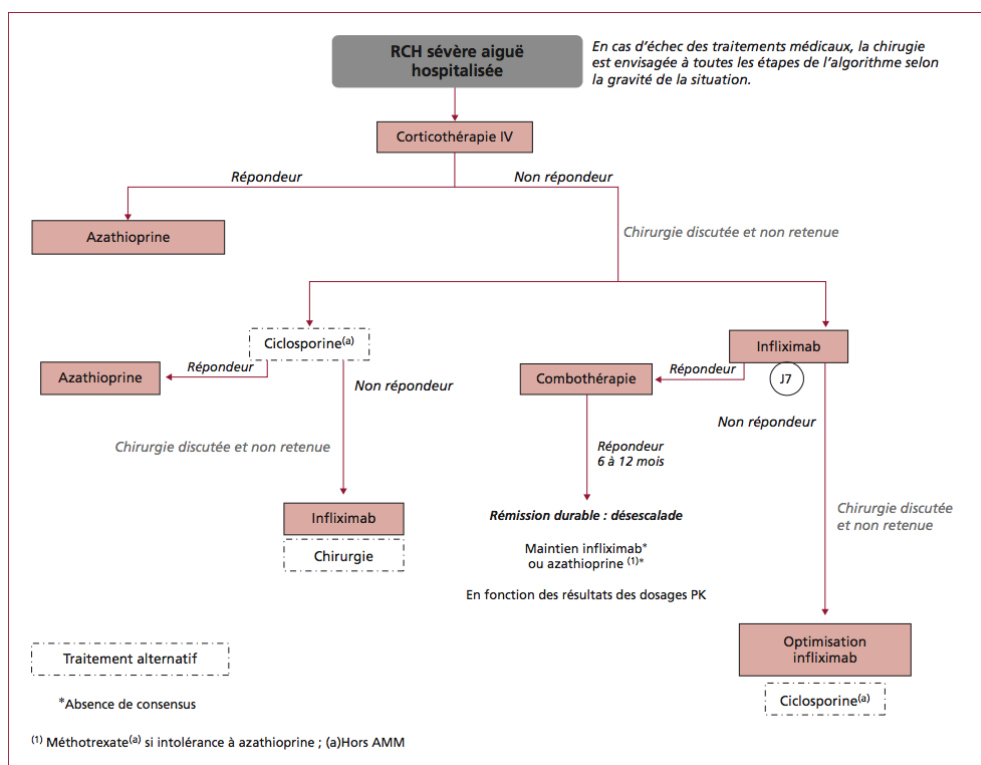


Figure 10 : Algorithme approuvé pour le traitement de la RCH de forme sévère aiguë

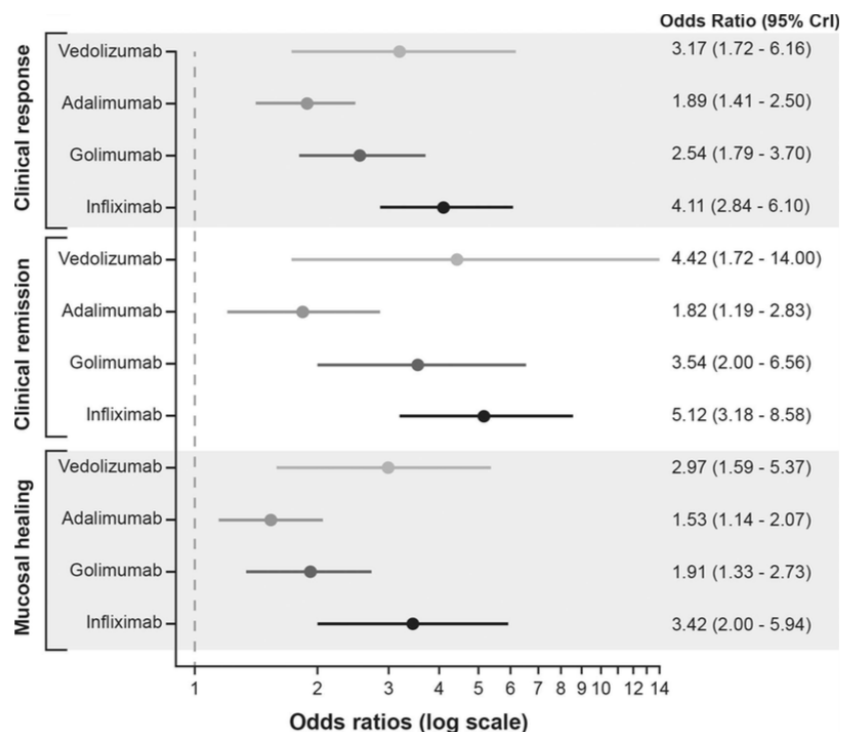


D'après une méta analyse récente, pour le traitement de la RCH d'activité modérée à sévère, l'infliximab et le védolizumab se situent dans les thérapeutiques de 1^{ère} ligne et le tofacitinib comme traitement de 2^{nde} ligne. Cela a été évalué pour induire la rémission clinique et la cicatrisation endoscopique (35).

Une méta analyse publiée en 2016 a également comparé les traitements d'induction et d'entretien (infliximab, golimumab, adalimumab et vedolizumab) chez les patients naïfs d'anti-TNF α (36).

Pour ce qui est de l'induction (Figure 11), les traitements spécifiques étaient tous plus efficaces que le placebo pour induire la réponse clinique, la rémission clinique et la cicatrisation muqueuse. L'infliximab était quant à lui statistiquement plus efficace que l'adalimumab dans la phase d'induction, notamment pour induire la cicatrisation muqueuse. Il n'y avait pas d'autre différence significative entre les différentes thérapeutiques dans le cadre de la phase d'induction.

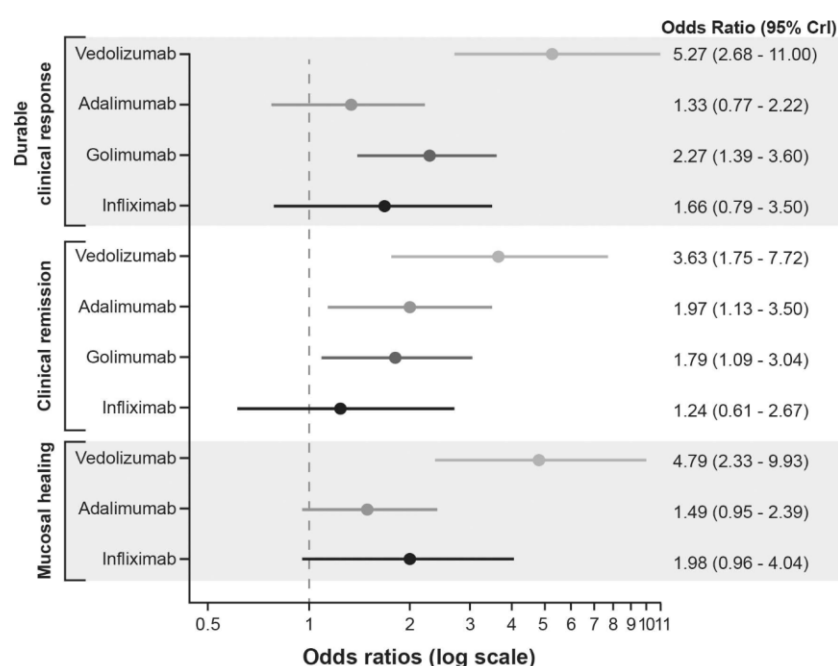
Figure 11: Forest plot of the odds ratios for biologics versus placebo for anti-TNF therapy-naïve patients in induction studies (36)



Pour ce qui est du traitement d'entretien (Figure 12), la réponse clinique durable du védolizumab était statistiquement supérieure aux autres thérapeutiques que sont l'infliximab, le golimumab et l'adalimumab et ce indépendamment de l'exposition antérieure à un anti-TNF α .

En effet le védolizumab a montré des taux de cicatrisation muqueuse nettement supérieurs à l'adalimumab (6 à 7 fois supérieur).

Figure 12: Forest plot of the odds ratios for biologics versus placebo for anti-TNF therapy-naïve patients in maintenance studies (36)



c. Généralités sur l'adalimumab

L'adalimumab est un anticorps monoclonal totalement humanisé dirigé contre le TNF α .

L'AMM de l'adalimumab a été octroyée en France en 2012 pour « le traitement de la rectocolite hémorragique active, modérée à sévère chez les patients qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine, ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué » (37).

Le schéma d'induction habituel retenu par les études pivots est une injection initiale de 160 mg (S0) puis 80 mg à la 2^{ème} semaine (S2) puis 40 mg à la 4^{ème} semaine (S4) puis un schéma d'entretien à 40 mg toutes les 2 semaines.

Les injections se réalisent en sous-cutané.

d. Objectifs thérapeutiques et efficacité de l'adalimumab

Les objectifs de traitement par adalimumab dans la RCH sont nombreux (38) :

- Induire la rémission clinique,
- Maintenir la rémission clinique prolongée sans corticoïdes,
- Obtenir la cicatrisation muqueuse,
- Améliorer la qualité de vie des patients,
- Diminuer le taux d'hospitalisation,
- Diminuer le taux de colectomie,
- Prévenir les complications de type infections, cancer, etc.

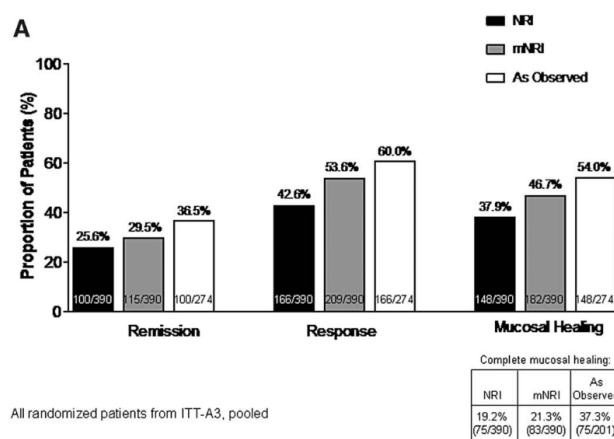
L'adalimumab est efficace dans l'induction et le maintien de la rémission des patients atteints d'une RCH d'activité modérée à sévère (38). Les études « ULTRA 1 », « ULTRA 2 » et « ULTRA 3 » ont été les précurseurs de la preuve de cette efficacité dans la RCH (39).

e. Induction de la rémission par l'adalimumab

L'étude « ULTRA 1 » s'intéresse à la RCH d'activité modérée à sévère résistante aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs et naïve d'anti-TNF α .

Il est montré dans cette étude que la réponse clinique, la rémission clinique et la cicatrisation endoscopique sont obtenues après le traitement d'induction par adalimumab à la semaine 8 (S8) et sont maintenues jusqu'à la semaine 52 (S52) correspondant à 1 an de traitement. On retrouve 29,5% des patients en rémission clinique, 53,6% avec une réponse clinique et 46,7% avec une cicatrisation endoscopique à S52 (Figure 13) (40).

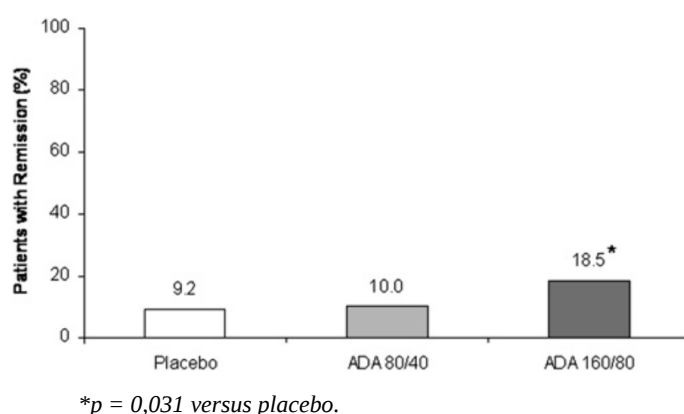
Figure 13 : Clinical remission, clinical response, and mucosal healing at week 52 (40)



NRI (Non Responder Imputation) ; mNRI (modified Non Responder Imputation).

Une étude en 2012 démontre que la dose d'induction d'adalimumab à 160/80 mg est sûre et efficace pour l'induction de la rémission clinique à S8 chez les patients atteints de RCH modérée à sévère en échec de traitement conventionnel. En effet 18,5% des patients ayant eu un schéma d'induction à 160/80 mg sont en rémission versus 9,2% dans le groupe placebo et ce de manière significative ($p = 0,031$ versus placebo). Ce n'est pas significativement démontré dans le groupe 80/40 mg ($p = 0,833$ versus placebo) (Figure 14) (41).

Figure 14: Clinical remission at week 8. N = 130 for each group (41)



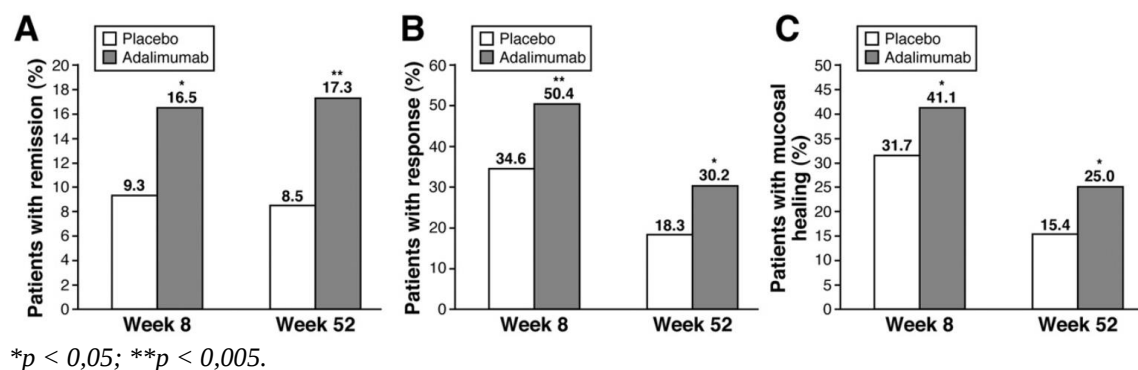
Cela a été confirmé par une étude japonaise publiée en 2014. En effet, un plus grand nombre de patient traité par adalimumab 160/80 mg en induction a obtenu une réponse clinique (placebo : 35 %; 80/40mg : 43 % et 160/80 mg : 50 % avec un p significatif à 0,044 pour le traitement d'induction à 160/80 mg versus placebo) (42).

f. Maintien de la rémission par l'adalimumab

L'étude « ULTRA 2 » étudie la maintenance de la rémission clinique sous traitement par adalimumab (38).

A la semaine 52 (S52), il existe une plus grande proportion de patients en rémission clinique dans le groupe recevant l'adalimumab avec 17,3% des patients en rémission versus 8,5% dans le groupe recevant le placebo ($p = 0,004$) (Figure 15).

Figure 15: Proportion of patients with clinical remission, clinical response, and mucosal healing at week 8 and week 52 (38)



Il est ainsi démontré que le traitement par adalimumab est efficace pour induire et maintenir la rémission clinique dans la RCH n'ayant pas eu de réponse adéquate à un traitement conventionnel par corticostéroïdes et immunosuppresseurs.

De plus, la réponse précoce au traitement (S8) est prédictive d'une bonne réponse à long terme du traitement par adalimumab (38) (43).

A noter que chez les patients en échec primaire ou présentant une intolérance aux anti-TNF α , la réponse clinique est plus faible (44).

Pour ce qui est de la cicatrisation muqueuse, il est démontré que les concentrations d'adalimumab plus élevées en post induction sont corrélées à une cicatrisation muqueuse plus précoce (45).

Chez les patients dont le traitement conventionnel n'a pas permis de contrôler de manière satisfaisante la maladie, la combothérapie immunomodulateur-adalimumab n'apporte pas de bénéfice pour obtenir la rémission clinique.

Pour ce qui est de la sécurité, le taux d'évènement indésirable était semblable en mono ou combothérapie (46).

g. L'innocuité et les bénéfices du traitement par adalimumab

L'étude « ULTRA 3 » étudie l'efficacité et la sécurité de l'adalimumab après 4 ans (S208) de traitement chez les patients présentant une RCH d'activité modérée à sévère.

Il est mis en évidence une très bonne tolérance et un bénéfice pour le maintien de la rémission clinique et endoscopique et un bénéfice pour la qualité de vie des patients (IBDQ « Inflammatory Bowel Disease Questionnaire ») (47).

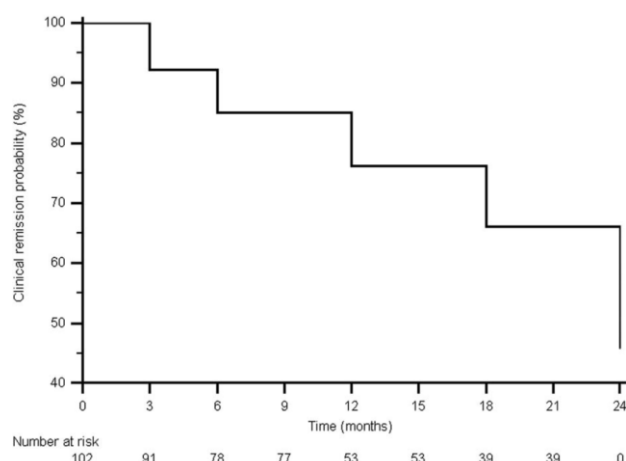
En effet, il est important de souligner que l'adalimumab a une réelle efficacité sur la réponse et la rémission clinique mais également sur l'amélioration de la qualité de vie des malades (évaluée par 2 scores de qualités de vie : le « Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (SIBDQ) » et le « European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level (EQ-5D-5L) ») et sur la réduction des coûts des soins chez les patients atteints de RCH. Ces données ont été démontrées par l'étude prospective multicentrique « InspirADA » (48).

Il est également démontré dans une étude récente une réduction significative du taux d'hospitalisation chez les patients traités par adalimumab versus placebo à S8.

On retrouve une réduction de 50 % des hospitalisations en lien avec la RCH avec un $p < 0,05$ (49).

Une étude en vie réelle a été réalisée récemment en Italie (50). L'objectif principal était l'induction et le maintien de la rémission clinique définie par un score de Mayo ≤ 2 . A la fin du suivi médian (18 mois), 56,6 % des patients étaient en rémission clinique, 89,2% en réponse clinique et 76,7 % avaient une cicatrisation muqueuse (Figure 16). Cependant aucun facteur n'était significativement lié au maintien de la rémission clinique.

Figure 16: Kaplan-Meier curves of cumulative probability of clinical remission maintenance during follow-up (50)



h. Adaptations thérapeutiques du traitement par adalimumab

Dans les essais randomisés, on retrouve une optimisation des doses d'adalimumab de 40 mg toutes les 2 semaines à 40 mg par semaine chez 20 à 25% des patients au cours de la première année de traitement. Les données en vie réelle indiquent des taux plus élevés.

Dans une étude récente (2018), 56 % des patients nécessitaient une optimisation du traitement par adalimumab avec un taux de réponse après optimisation de 60 % (51).

L'optimisation des doses hebdomadaires d'adalimumab a démontré des avantages cliniques chez les patients présentant une perte de réponse au traitement et chez ceux ne répondant pas au traitement par induction.

De plus, un traitement antérieur par anti-TNF α est prédictif de la nécessité d'optimisation des doses hebdomadaires au cours du traitement par adalimumab (52).

Pour ce qui est de la diminution des doses au cours du temps et des modalités d'arrêt du traitement à distance de la rémission clinique, il n'existe actuellement pas de recommandation.

i. Principales études au sujet du traitement par adalimumab dans la RCH

De nombreuses études randomisées (Tableau 10), dont la plupart ont été décrites précédemment, ont été menées afin de soutenir l'efficacité et la sécurité de l'adalimumab dans le traitement de la RCH.

Plusieurs études rétrospectives ont également été publiées à ce sujet, notamment l'étude rétrospective observationnelle de Tursi et al, publiée en 2018 (50). Elle inclut 107 patients traités par adalimumab. La rémission clinique à 3 mois, 6 mois, 12 mois et 24 mois était respectivement retrouvée chez 54,9%, 76,2%, 66,2% et 45,8% des patients inclus dans l'étude. La dose d'induction utilisée dans cette étude était de 160 mg à la semaine 0 (S0), 80 mg à la semaine 2 (S2) puis 40 mg toutes les 2 semaines avec des possibilités d'optimisation du traitement en cas de non réponse suffisante au traitement.

On retrouve également d'autres études comme celle de Sandborn et al, publiée en 2016 (53) retrouvant à 6 mois une rémission clinique chez 76,8% des 380 patients inclus. L'étude de Armuzzi et al, publiée en 2013 (54) retrouvait quant à elle une rémission clinique à 12 semaines et 1 an respectivement chez 28,4% et 43,2% des 88 patients inclus dans l'étude.

L'étude de García-Bosch et al, publiée en 2013 (55) retrouvait une réponse clinique à 12 et 54 semaines respectivement chez 70,8% et 35% des 48 patients inclus.

Enfin dans l'étude de Bálint et al, publiée en 2016 (56) on retrouvait une réponse clinique à 12 et 52 semaines respectivement chez 75,3% et 48,6% des 73 patients inclus.

Les critères de réponse et de rémission clinique sélectionnés dans les études présentées sont ceux correspondant au score d'évaluation de Mayo mentionné précédemment. La cicatrisation muqueuse est quant à elle définie par un sous score endoscopique (compris dans le score Mayo) inférieur ou égal à 1.

Tableau 10 : Principales études randomisées concernant le traitement par adalimumab dans la RCH

Auteur, Référence	Type d'étude	Nombre (n) de patients inclus	Dose induction (mg)	Optimisation	Sx, Mx (Semaines, Mois d'évaluation)	Réponse clinique (%)	Rémission clinique (%)	Cicatrisation muqueuse (%)	Effets secondaires sévères
Reinisch et al, (41)	Randomisée, Contrôlée ULTRA 1	576	160/80	N	S8	54,6	18,5*	46,9	3,8 à 7,6% (Pas de cancer ni de décès)
			80/40	N	S8	51,5	10	37,7	
Reinisch et al, (40)	Randomisée, Contrôlée Extension ULTRA 1	390	160/80 - 80/40	O	S52	53,6	29,5	46,7	21,4% (2 cancers du sein et 1 sarcome)
Sandborn et al, (38,43)	Randomisée Contrôlée ULTRA 2	494	160/80	O	S8	50,4*	16,5*	41,1*	12% (2 cancers : gastrique et cutané)
				O	S52	30,2*	17,3*	25*	
Colombel et al, (47)	Randomisée Contrôlée ULTRA 3	588	160/80 - 80/40	O	S52	-	32,2	42,3	30,7 évènements /100 Patients-années (2 lymphomes)
				O	S208	-	24,7	27,7	
Suzuki et al, (42)	Randomisée Contrôlée	274	160/80	O	S8	50*	10	44*	33,6 évènements/ 100 Patients-années (2 cancers et 1 tuberculose)
			80/40	O	S8	43	14	39	
			160/80 - 80/40	O	S52	31*	23*	29*	
Travis et al, (48)	Randomisée, Ouverte InspirADA	463	160/80	O	S26	67	48	-	12,3% - 39,2 évènements/ 100 Patients-années (1 mélanome et 1 décès)

* p significatif soit < à 0,05 versus placebo

Deuxième partie : notre étude

I. Objectif de l'étude

Le but de notre travail a été d'évaluer la réponse clinique et la tolérance au traitement par adalimumab dans une cohorte de patients atteints de RCH d'activité modérée à sévère résistante aux traitements conventionnels.

II. Patients et Méthodes

a. Patients

Nous avons analysé de façon rétrospective l'ensemble des patients atteints de RCH d'activité modérée à sévère traités par adalimumab dans le service d'hépatogastroentérologie du CHU de Poitiers entre avril 2008 et juin 2017. Les données ont été recueillies jusqu'en janvier 2019.

Les critères d'inclusion étaient :

- Patients atteints d'une RCH certaine ou probable,
- Quel que soit l'âge,
- Traitement par adalimumab avec au moins 1 dose d'adalimumab reçue,
- Au moins une consultation dans le service après le traitement,
- Au moins une endoscopie avant ou après le traitement,
- Un suivi minimal de 6 mois après l'introduction du traitement par adalimumab.

Les critères d'exclusion étaient :

- Patients atteints d'une colite inclassée,
- Présence d'une pouchite sur anastomose iléo anale (AIA),
- Patients ayant eu une colectomie totale.

b. Indications du traitement par adalimumab

L'adalimumab a été introduit conformément aux indications de l'AMM décrites par l'HAS en 2012 (37).

Tous les patients avaient déjà reçu une autre ligne de traitement avant l'introduction de l'adalimumab. Les thérapeutiques antérieures administrées étaient : les 5-ASA, les corticostéroïdes, les thioguanines (azathioprine) ou un autre anti-TNF α (infliximab).

Le traitement par adalimumab avait dans notre étude comme principal objectif d'obtenir une réponse clinique dans une population de patients atteints d'une RCH d'activité modérée à sévère ne répondant pas à un traitement conventionnel.

c. Modalités de traitement par adalimumab

Les modalités d'administration de l'adalimumab ont été recueillies rétrospectivement. Les injections d'adalimumab se font en sous-cutané.

Plusieurs schémas d'induction ont été utilisés :

- Soit 1 injection de 160 mg (S0) puis 80 mg à la 2^{ième} semaine (S2) puis 40 mg à la 4^{ième} semaine (S4) ;
- Soit 1 injection de 80 mg (S0) puis 40 mg à la 2^{ième} semaine (S2).

Pour ce qui est du schéma d'entretien, 3 schémas sont retrouvés :

- 1 injection de 40 mg toutes les 2 semaines ;
- 1 injection de 40 mg toutes les semaines ;
- 1 dose supérieure à 40 mg toutes les semaines avec généralement la réalisation de 2 injections soit 80 mg par semaine.

Le traitement d'entretien n'était pas fixe tout au long du suivi avec généralement des adaptations posologiques nécessaires avec une optimisation des doses ou au contraire un espacement des doses, en fonction de la réponse clinique au traitement.

L'optimisation du schéma d'entretien correspond à majorer le nombre d'injection d'adalimumab réalisée par semaine. L'espacement du schéma d'entretien permet quant à lui de diminuer le nombre d'injection d'adalimumab par semaine avec l'accès à un schéma d'entretien moins soutenu.

Nous avons également observé des réinductions. Cela correspond à la réalisation d'un nouveau schéma d'induction alors même que le patient était en traitement d'entretien devant une absence de réponse clinique satisfaisante.

La réinduction était réalisée sous la forme d'une injection de 160 mg suivie d'une injection à 80 mg à 1 semaine d'intervalle, de 2 nouvelles injections de 80 mg à 1 semaine d'intervalle, ou de la réalisation d'une seule injection de 160 mg. Par la suite, le traitement d'entretien était optimisé par rapport au traitement d'entretien initial devant l'absence de réponse adéquate.

Lors de l'initiation du traitement par adalimumab, d'autres thérapeutiques étaient généralement associées comme les corticostéroïdes systémiques, les corticostéroïdes locaux sous forme de lavements et/ou un traitement immunosuppresseur du type azathioprine.

d. Suivi des patients

Le suivi des patients a été réalisé généralement par le même praticien hospitalier. Les consultations étaient régulières avec un suivi plus serré lors de l'initiation du traitement soit une consultation à 2 mois puis à 6 mois. Un suivi régulier annuel a été réalisé par la suite. Les patients étaient réévalués plus précocement en cas de réponse non satisfaisante au traitement.

Les adaptations de doses ont été réalisées en consultation ou lors d'hospitalisation de jour dans le service d'hépatogastroentérologie souvent en lien avec la réalisation d'une rectosigmoïdoscopie. Toutes les décisions ont été prises en concertation avec le patient.

La réponse au traitement était évaluée à l'arrêt du traitement en cas de non réponse satisfaisante, à la fin du suivi pour les patients toujours sous traitement par adalimumab ou à la fin du traitement si la réponse clinique était prolongée avec décision d'arrêt du traitement. Les données de fin de suivi correspondent à la dernière consultation réalisée.

Le score Mayo, les données biologiques dont la CRP et l'hémoglobine ont été recueillies avant le début du traitement et à la fin du suivi. Les dosages d'adalimumab sériques ont également été recueillis. Ils étaient effectués après la phase d'attaque du traitement, ce qui explique que les dosages n'ont été réalisés que chez les répondeurs au traitement par adalimumab. Nous avons très peu de résultats de calprotectine fécale dans cette série.

Les données endoscopiques ont également été retenues avec le calcul du score UCEIS avant le début du traitement par adalimumab et au cours du suivi. Il est nécessaire de considérer qu'en cas de réponse complète clinique et biologique, il n'est pas réalisé d'endoscopie systématique de contrôle. Le rythme de surveillance endoscopique est en effet adapté à l'évolution de la maladie sous traitement.

Les données histologiques ont été recueillies lors de l'endoscopie réalisée au diagnostic de la maladie. Les informations relevées étaient la présence d'une plasmocytose basale et d'anomalies des cryptes avec présence d'inflammation aiguë.

De plus, la présence de corticostéroïdes en début de traitement est connue ainsi que son dosage. Il semble donc important de noter la possibilité d'arrêt ou non du traitement par corticostéroïdes au cours du traitement par adalimumab. La dose moyenne de corticostéroïdes en début et en fin de suivi est également récupérée.

Enfin, nous avons recueilli la présence ou non d'un traitement par thioguanines au début du traitement et prescrit pour une durée minimale de 2 mois.

Nous avons considéré le suivi maximal à 5 ans soit 60 mois chez l'ensemble des patients suivis.

e. Évaluation de la réponse au traitement et des effets secondaires

i. Définitions

La réponse clinique (RC) au traitement était définie par :

- Moins de 4 selles par jour,
- L'absence de sang dans les selles (la présence de sang sur le papier à l'essuyage n'est pas retenue comme saignement),
- Un sevrage en corticoïdes obtenu,
- Une diminution du score Mayo ≥ 1 point.

Les patients étaient considérés comme répondeurs tant que le traitement par adalimumab était poursuivi, indépendamment des modifications posologiques.

La réponse primaire (RP) était alors définie comme une réponse considérée suffisante au décours des 6 premiers mois de traitement par adalimumab.

La non réponse initiale au traitement équivalant à la non réponse primaire (NRP) ou à l'échec primaire a été définie par l'absence de réponse au traitement par adalimumab dans les 3 à 6 premiers mois du traitement et/ou nécessité de changement thérapeutique.

Enfin, nous avons défini la non réponse secondaire (NRS) ou l'échec secondaire comme une réponse initiale adéquate au traitement par adalimumab suivie d'un échappement au traitement malgré l'augmentation des doses avec nécessité d'un arrêt du traitement par adalimumab.

Il est important de considérer que dans tous les cas, les échecs ou les réponses incluent les effets secondaires. De plus, si les informations ne sont pas retrouvées, les patients sont considérés comme en échec.

ii. Effets secondaires

Les effets secondaires ont été recueillis au cours du suivi en consultation.

iii. Données étudiées

Nous avons commencé par étudier les caractéristiques de la population de notre étude à l'inclusion des patients soit avant l'introduction du traitement par adalimumab.

Puis, nous avons analysé la persistance du traitement par adalimumab en fonction du temps dans un premier temps chez l'ensemble des patients ayant répondu à l'adalimumab (répondeurs primaires) puis en fonction de la présence ou non d'une co-prescription d'immunosuppresseur chez les répondeurs primaires et enfin dans la population totale de l'étude.

Ensuite, nous avons étudié l'influence des différentes variables cliniques, biologiques et endoscopiques sur l'induction de la réponse clinique définie comme précédemment par adalimumab chez les répondeurs primaires et les non répondeurs primaires à l'aide d'analyses univariées afin d'isoler des facteurs prédictifs d'obtention de la réponse.

Nous avons par la suite évalué les modalités du traitement d'entretien par adalimumab avec l'analyse des adaptations de dose.

Enfin, nous avons décrit les effets indésirables survenant au cours du suivi des patients dans l'étude.

f. Analyse statistique

Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne avec leur déviation standard (DS) à la moyenne et les variables qualitatives en nombre et pourcentage « n (%) » dans le texte et les tableaux.

La persistance du traitement par adalimumab en fonction du temps a été évaluée par la méthode de Kaplan-Meier.

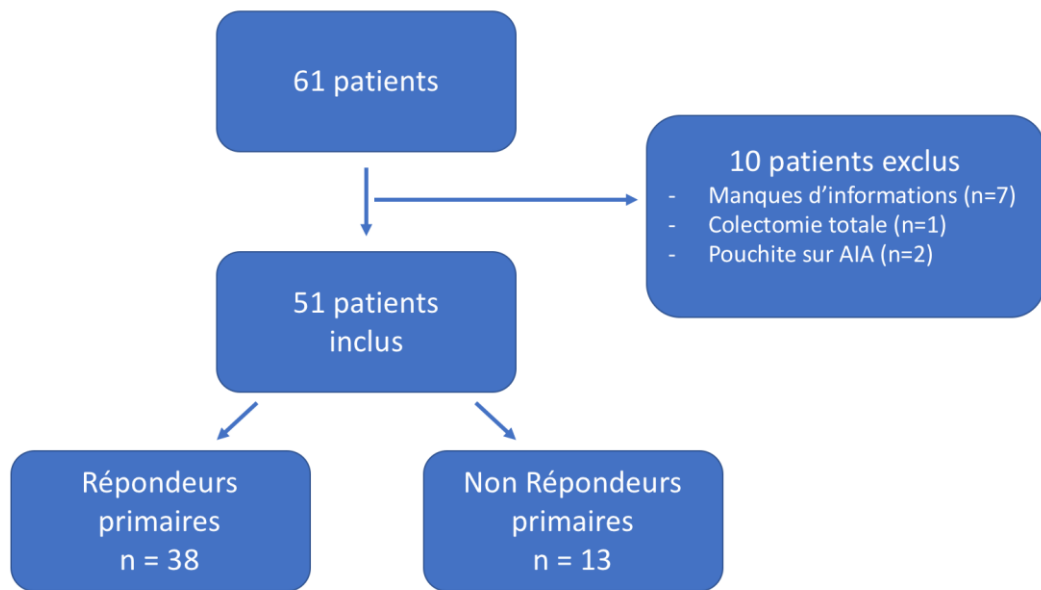
Les analyses statistiques univariées ont été réalisées à l'aide du test t de student pour les variables quantitatives et par le test exact de Fisher pour les variables qualitatives. Les valeurs de $p < 0,05$ ont été considérées comme statistiquement significatives.

Les statistiques ont été réalisées avec le logiciel « The R Project for Statistical Computing ».

III. Résultats

a. Schéma général de l'étude

Figure 17 : Schéma général de l'étude



b. Caractéristiques des patients à l'inclusion

Cinquante et un patients ont été inclus dans notre étude. Leurs principales caractéristiques sont indiquées dans le tableau 11.

Tableau 11 : Caractéristiques des patients à l'inclusion (avant traitement par adalimumab) (n=51)

Sexe ratio (F/H)	0,76 (H 56,9%)
Age (ans) au diagnostic	34,0 (extrêmes : 14-66)
Durée (ans) d'évolution de la RCH	13,4 (8,3)
Localisation	
Rectale	4 (7,8)
Colique gauche	26 (51,0)
Pancolique	21 (41,2)
Tabagisme actif	26 (51,0)
Traitements antérieurs	
5-ASA	51 (100)
Corticostéroïdes	51 (100)
Thioguanines	48 (94,1)
Infliximab	15 (29,4)
Indication adalimumab	
Échec ou réponse insuffisante aux thioguanines	34 (66,7)
Échec infliximab	12 (23,5)
dont allergie infliximab	8 (15,7)
Décours colite aiguë grave	7 (13,7)
Spondylarthrite ankylosante associée	3 (5,9)
Schéma d'induction	
160/80/40 mg	31 (60,8)
80/40 mg	10 (19,6)
Non précisé	10 (19,6)
Co-prescriptions	
Corticostéroïdes	26/47 (55,3)
Dose (mg) début suivi	19,6 (23,3)
IMUREL > 2 mois	31 (60,8)
5-ASA	31 (60,8)
Lavements corticostéroïdes	11 (21,6)
Score Mayo moyen (0-12) en début de suivi	8,2 (3,6)
Score UCEIS moyen (0-8) en début de suivi	4,3 (2,0)
Hémoglobine (g/dL) en début de suivi	13,3 (1,7)
CRP (mg/L) en début de suivi	15,9 (24,0)

Les résultats sont exprimés en moyenne et en déviation standard (DS) à la moyenne ou n (%).

Figure 18 : Localisation de la RCH

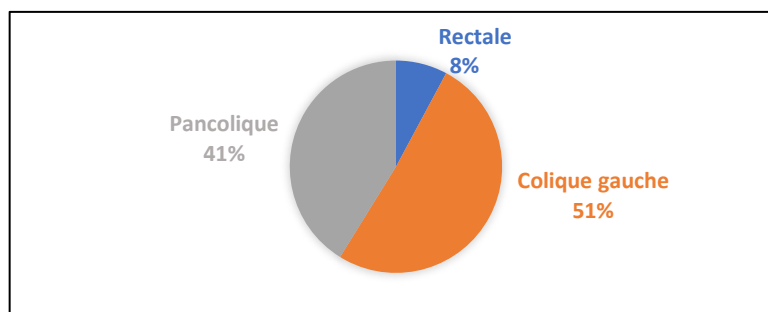
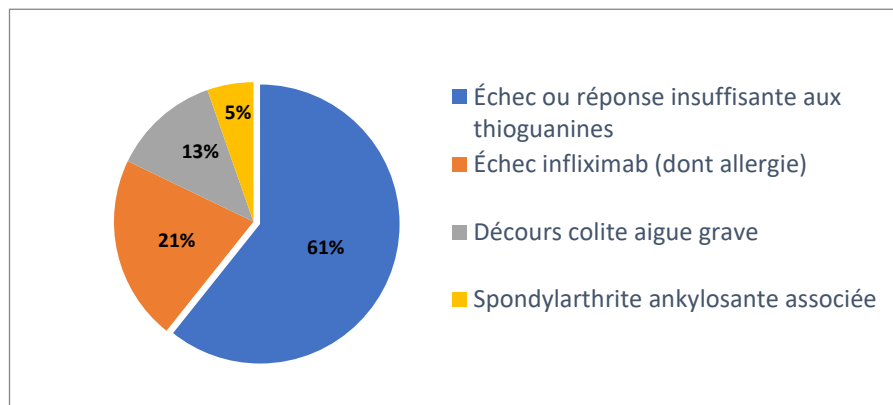


Figure 19 : Indications du traitement par adalimumab



Tous les patients avaient eu auparavant un traitement par corticostéroïdes et par 5-ASA. La plupart d'entre eux avait eu un traitement antérieur par immunosuppresseur du type azathioprine (94,1%). Moins de 30% d'entre eux avait eu un traitement antérieur par un autre anti-TNF α du type infliximab.

Le schéma d'induction majoritairement utilisé dans l'étude était le schéma 160/80/40mg à plus de 60%. Le schéma 80/40mg était utilisé dans environ 20% des cas. Dans les autres cas, soit il n'avait pas été réalisé de schéma d'induction, soit les données étaient manquantes.

Le traitement par adalimumab était très rarement le seul traitement prescrit au cours du suivi avec de nombreuses co-prescriptions.

Les co-prescriptions d'azathioprine et de 5-ASA étaient les plus fréquentes et ce dans environ 60% des cas pour les 2 thérapeutiques.

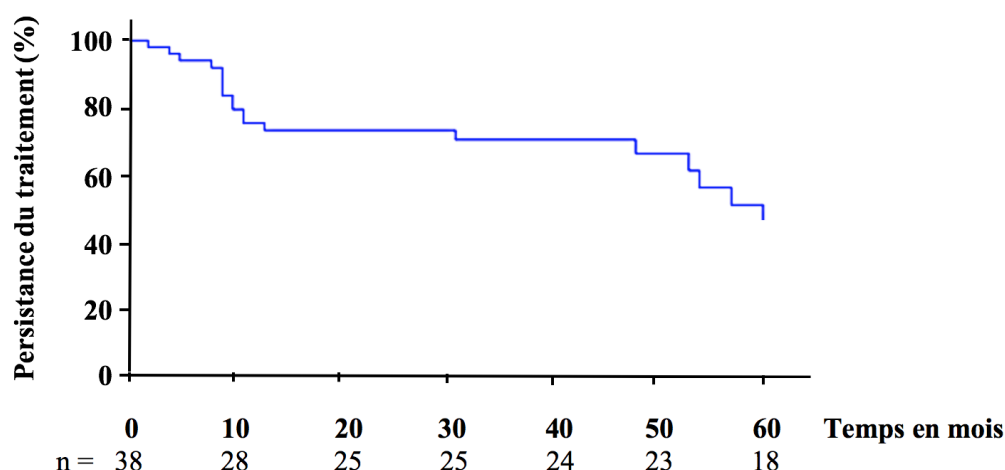
Les corticostéroïdes étaient également souvent associés à l'adalimumab en début de traitement (n=26/47) soit environ 55% des cas. Pour 4 patients sur 51 les données sur la co-prescription de corticostéroïde n'étaient pas connues.

Nous avons également recueilli les caractéristiques histologiques au diagnostic de la maladie. Il est retrouvé chez 41 patients sur 51 la présence d'une plasmocytose basale et des anomalies des cryptes avec présence d'inflammation aiguë. L'information n'était pas connue pour 8 des patients restants et non présente pour les 2 autres.

c. *Persistance du traitement par adalimumab au cours du suivi*

i. *Chez les répondeurs primaires*

Figure 20 : Persistance du traitement par adalimumab (%) chez l'ensemble des patients ayant répondu à l'adalimumab (n=38) : Courbe de Kaplan-Meier



Chez les 38 (74,5%) patients répondeurs primaires au traitement par adalimumab, la réponse clinique a été maintenue dans respectivement 86,8%, 65,8% et 47,4% des cas à 6 mois, 1 an et 5 ans (Figure 20).

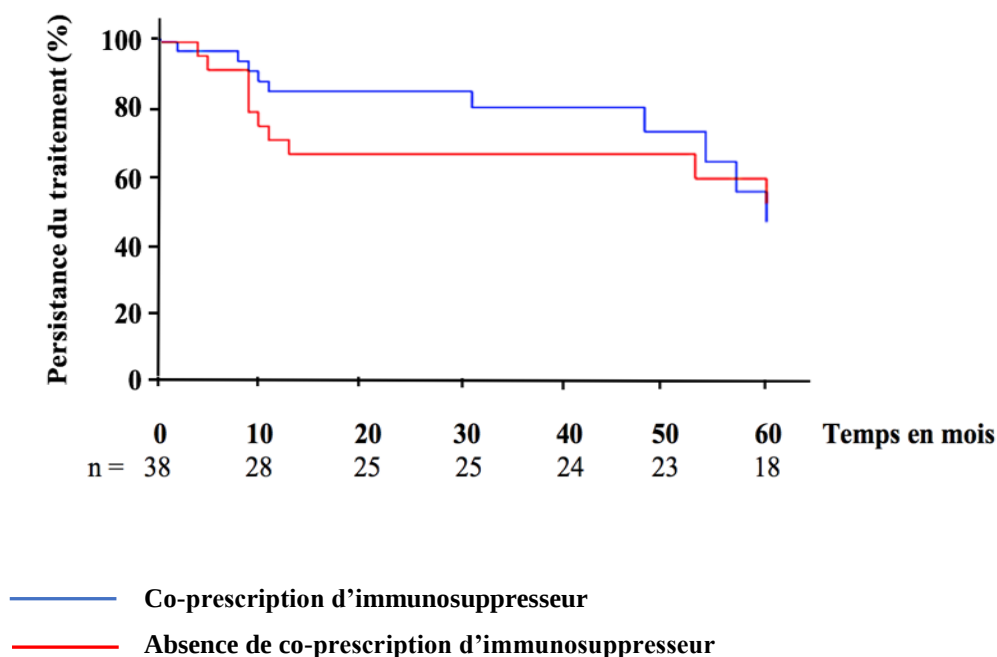
En effet, à 6 mois de suivi 33 patients sur 38 soit 86,8% des répondeurs primaires sont sous traitement par adalimumab et 25 patients sur 38 le sont encore à 12 mois de suivi soit chez 65,8% des répondeurs primaires. Dix-huit patients sur les 38 répondeurs primaires à l'adalimumab ont une persistance du traitement à la fin du suivi (5 ans) soit chez 47,4% des répondeurs primaires.

On observe que 50% des arrêts de traitement par adalimumab se situent au cours des 12 premiers mois de suivi correspondant soit à des échecs secondaires au traitement par adalimumab (supérieur à 6 mois de traitement), soit à des arrêts devant la survenue d'effets secondaires.

Chez les 25 patients en réponse clinique à 12 mois de suivi, 11 patients soit 44% étaient sous corticostéroïdes au début du traitement par adalimumab avec un sevrage possible en corticostéroïdes chez 9 d'entre eux soit chez plus de 80% des patients initialement sous corticostéroïdes.

ii. Chez les répondeurs primaires en fonction de la co-prescription d'immunosuppresseur

Figure 21 : Persistance du traitement par adalimumab (%) chez l'ensemble des patients ayant répondu à l'adalimumab (n=38) en fonction de la présence ou non d'une co-prescription d'immunosuppresseur : Courbe de Kaplan-Meier



On observe une tendance supérieure à la persistance du traitement par adalimumab au cours du suivi dans le groupe avec co-prescription d'immunosuppresseur. Il n'existe pas de supériorité significative du groupe avec immunosuppresseur avec un « p » non significatif à 0,47 ($> 0,05$) (Figure 21).

iii. Dans la population totale de l'étude

Au terme d'un suivi moyen de 24,8 mois (DS 26,8 mois), la réponse clinique s'est maintenue chez 35,3% des patients (18 patients sur les 51 inclus). A 6 mois de suivi, 33 patients sur 51 (64,7%) étaient en réponse clinique et 25 patients sur 51 l'étaient à 12 mois (49,0%).

La non réponse primaire a été retrouvée chez 13 patients soit chez 25,5% de la population de l'étude.

d. Analyse de l'obtention de la réponse clinique

i. Analyse univariée entre les RP et les NRP

Tableau 12 : Caractéristiques des patients RP et NRP : analyse univariée (Moyenne $\pm$ DS ou n)

	RP (n=38/51 ; 75 %)	NRP (n=13/51 ; 25 %)	« p »
Age moyen (ans)	34,7 $\pm$ 12,9	32,0 $\pm$ 12,8	NS
Ancienneté de la RCH (ans)	12,1 $\pm$ 6,7	17,2 $\pm$ 11,3	NS
Localisation pancolique	16/38	3/13	NS
Indication adalimumab : Échec Ir Ifx	1/38	0/13	NS
Indication adalimumab : Échec IIr Ifx	3/38	0/13	NS
Dose d'attaque à 160 mg	25/33	6/11	NS
Dose d'entretien $\geq$ à 40 mg/semaine	22/37	10/12	NS
Score MAYO moyen en début de suivi	7,5 $\pm$ 3,7	10,5 $\pm$ 1,9	NS
Score UCEIS moyen en début de suivi	4,2 $\pm$ 1,9	4,7 $\pm$ 2,4	NS
Corticothérapie en début de traitement (mg)	17,0 $\pm$ 21,6	27,1 $\pm$ 27,3	NS
Co-prescription de 5-ASA	25/38	6/13	NS
Combithérapie azathioprine > à 2 mois	23/38	8/13	NS
Chirurgie après traitement	2/38	2/13	NS

NS : Non significatif (« p » > 0,05)

Après analyse des différentes variables dans les groupes répondeurs primaires et non répondeurs primaires, il n'est pas retrouvé de facteurs prédictifs de la réponse primaire au traitement par adalimumab (Tableau 12).

En effet, que ce soit au sujet de la localisation de la maladie, de son ancienneté, des indications ou des modalités du traitement par adalimumab, du statut naïf d'anti-TNF α , des co-prescriptions de 5-ASA et/ou de thioguanines, du score clinique (Mayo) et endoscopique (UCEIS) ou de l'adalimumabémie, aucun facteur n'est statistiquement prédictif de la réponse primaire.

Il est observé 4 cas de chirurgie colique dans le suivi des patients sous adalimumab. Toutes les prises en charge chirurgicales ont été réalisées dans le cadre de la colite aiguë grave avec une absence de réponse satisfaisante au traitement médical bien conduit.

ii. Analyse selon le score Mayo moyen

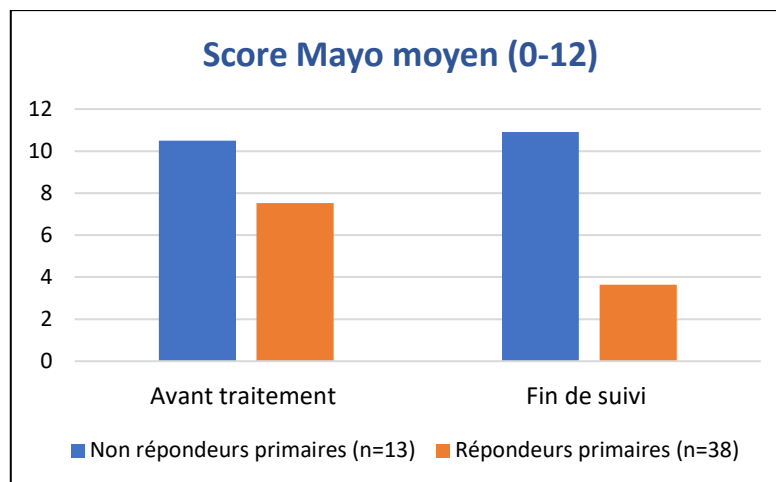
La diminution du score Mayo est de 3,4 points (DS 5,1) entre le début et la fin du suivi avec un score moyen en fin de suivi à 5,3 (DS 5,1). Nous objectivons une diminution de ce score chez 26 patients sur 48 soit chez plus de 50% des patients inclus.

Le score Mayo moyen avant le début de traitement par adalimumab était respectivement de 10,5 (DS 1,9) et 7,5 (DS 3,7) chez les NRP et chez les RP.

Le score Mayo moyen en fin de suivi était quant à lui respectivement de 10,9 (DS 1,4) et 3,6 (DS 4,6) chez les NRP et chez les RP.

Après analyse univariée, on retrouve une différence significative entre le score Mayo moyen chez les NRP et chez les RP à la fin du suivi avec un « p » significatif à 0,000007 (< 0,05) (Figure 22).

Figure 22 : Comparaison du score Mayo moyen (0-12) avant traitement et en fin de suivi chez les RP et les NRP (n=51)



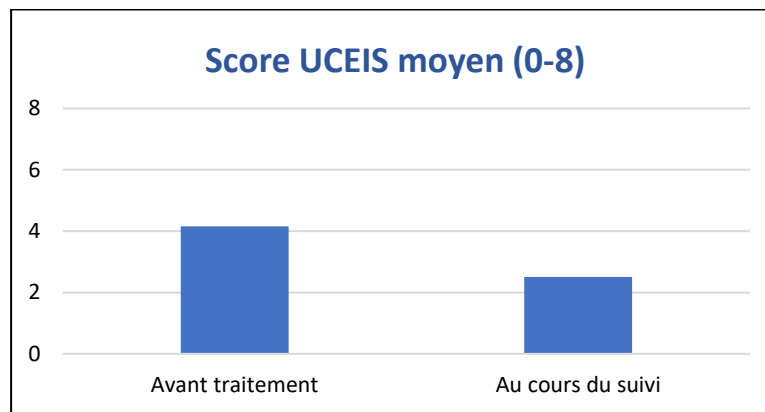
Chez les répondeurs primaires, on retrouve une différence significative entre le score Mayo moyen avant l'introduction du traitement par adalimumab et à la fin du suivi avec un « p » significatif à 0,00035 (< 0,05).

iii. Analyse selon le score UCEIS moyen chez les RP

Le score UCEIS moyen chez les répondeurs primaires était de 4,2 (DS 1,9) sur les examens endoscopiques réalisés avant l'introduction du traitement par adalimumab et de 2,5 (DS 2,7) sur les endoscopies réalisées au cours du suivi (Figure 23).

Après analyse univariée chez les répondeurs primaires, on retrouve une différence significative entre le score UCEIS moyen avant le début du traitement par adalimumab et au cours du suivi avec un « p » significatif à 0,0048 ($< 0,05$).

Figure 23 : Comparaison du score UCEIS moyen (0-8) chez les RP avant traitement et au cours du suivi sous adalimumab (n=38)



iv. Analyse selon le traitement par corticostéroïdes oraux chez les RP

Dix-sept patients avaient un traitement par corticostéroïdes oraux en début de suivi.

Le dosage moyen en corticostéroïdes chez les patients répondeurs primaires traités par corticostéroïdes oraux en début de suivi était de 35,1 mg (DS 17,8 mg) avant l'introduction du traitement par adalimumab et de 13,5 mg (DS 20,9 mg) en fin de suivi.

Après analyse univariée chez les répondeurs primaires traités par corticostéroïdes au début du suivi, on retrouve une différence significative entre le dosage moyen en corticostéroïdes oraux avant le début du traitement par adalimumab et à la fin du suivi avec un « p » significatif à 0,0014 ($< 0,05$).

v. Analyse selon les critères biologiques : taux d'hémoglobine et de CRP chez les RP

Le taux d'hémoglobine moyen chez les répondeurs primaires était de 13,6 g/dL (DS 1,4 g/dL) avant l'introduction du traitement par adalimumab et de 13,8 g/dL (DS 1,9 g/dL) en fin de suivi.

Le taux de CRP moyen chez les répondeurs primaires était de 15,0 mg/L (DS 23,6 mg/L) avant l'introduction du traitement par adalimumab et de 15,9 mg/L (DS 29,8 mg/L) en fin de suivi.

Après analyse univariée chez les répondeurs primaires, on ne retrouve pas de différence significative pour le taux d'hémoglobine et pour le taux de CRP entre le début du traitement par adalimumab et la fin du suivi avec des « p » non significatifs respectivement de 0,28 et 0,44 (> 0,05).

vi. Adalimumabémie chez les RP

Les dosages d'adalimumab sériques étaient effectués après la phase d'attaque du traitement, ce qui explique que les dosages n'ont été fait que chez les répondeurs au traitement par adalimumab.

Chez les répondeurs primaires, le dosage moyen d'adalimumabémie réalisé au cours du suivi était de 9,2 µg/mL (DS 7,1 µg/mL).

e. Modalités du traitement d'entretien par adalimumab et adaptation des doses

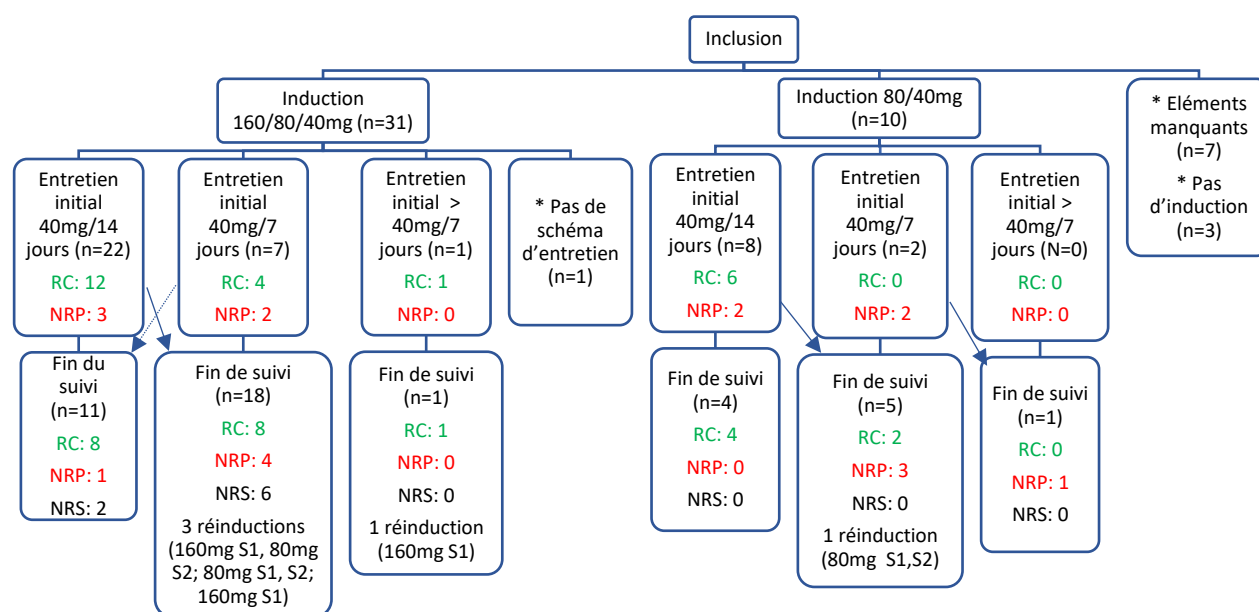
Tableau 13 : Modalités du traitement d'entretien (n, %)

Schéma d'entretien	
40 mg/14 jours	39 (76,5)
40 mg/7 jours	30 (58,9)
> 40 mg/7 jours	7 (13,7)
Réinduction	5 (9,8)

Le schéma d'entretien a été réalisé sous 3 formes (Tableau 13). Le schéma le plus entrepris était celui de 40 mg tous les 14 jours, correspondant au traitement d'entretien entrepris en première intention dans les nombreux essais cliniques réalisés.

Le total est supérieur à 100% car plusieurs modalités d'entretien ont été utilisées chez les mêmes malades en réponse à l'évolution de la maladie sous adalimumab.

Figure 24 : Schéma d'adaptation du traitement par adalimumab au cours de l'étude



RC : Réponse clinique

NRP : Non Réponse Primaire

NRS : Non réponse Secondaire

➤ Optimisation du schéma d'entretien (Schéma 80/40 mg : n=5 ; Schéma 160/80/40 mg : n=13).

➤ Espacement du schéma d'entretien (n=2)

Cinq patients sur 10 dans le groupe du schéma d'induction 80/40 mg (4 optimisations vers le groupe 40 mg tous les 7 jours et 1 optimisation vers le groupe > à 40 mg tous les 7 jours) et 13 patients sur 31 dans le groupe du schéma d'induction 160/80/40 mg (toutes les optimisations sont réalisées vers le groupe 40 mg tous les 7 jours) ont été optimisés pour un schéma d'entretien plus soutenu (Figure 24). Cinq réinductions ont également été réalisées au cours du suivi.

Après le schéma d'induction (160/80 mg dans 60,8% des cas), 17 (41,5%) malades sur 41 ont donc eu une augmentation des doses d'adalimumab à 40 mg/semaine en traitement d'entretien devant une réponse clinique insuffisante et/ou un échappement au traitement au cours du suivi.

Seulement 2 patients sur 41 dans le groupe 160/80/40 mg ont eu un espacement de doses devant une réponse clinique satisfaisante avec un passage vers un schéma d'entretien à 40 mg toutes les 2 semaines.

f. Circonstances de poursuite ou d'arrêt du traitement par adalimumab

Le traitement par adalimumab était poursuivi chez 18 patients à la fin du suivi soit chez 35,3% des patients inclus devant une réponse adéquate.

Trente-trois patients sur 51 ont arrêté le traitement par adalimumab en fin de suivi soit près de 65% des patients inclus (Tableau 14). Treize d'entre eux ont arrêté le traitement devant un échec primaire et 13 autres devant un échec secondaire dont 1 d'étiologie rhumatologique. On observe sur la totalité des patients inclus, un arrêt du traitement devant la survenue d'effets secondaires chez 4 d'entre eux. Enfin, on observe un arrêt du traitement par adalimumab devant une réponse clinique soutenue et prolongée chez 3 patients soit chez 12% des patient en réponse clinique.

Tableau 14 : Circonstances d'arrêt du traitement par adalimumab (n, %)

Arrêt de l'adalimumab	33/51 (64,7)
Échec primaire	13 (39,4)
Échec secondaire <i>dont rhumatologique</i>	13 (39,4) 1 (3,0)
Effets secondaires	4 (12,1)
Réponse clinique prolongée	3 (9,1)

g. Effets secondaires

Les effets secondaires ont été recueillis de manière rétrospective avec au total la présence d'effets secondaires notables chez 7 patients soit chez 13,7% des patients inclus dans l'étude (Figure 25).

Cinq d'entre eux présentaient un psoriasis (9,8%), correspondant à l'effet indésirable le plus fréquent, 1 patient une alopecie (2,0%) et 1 patient des céphalées (2,0%).

La douleur au point d'injection et les réactions cutanées locales (nodules) n'ont pas été systématiquement relevées mais étaient fréquentes.

Aucune infection grave nécessitant une hospitalisation n'est survenue au cours du suivi. Il n'est également pas retrouvé de survenue de cancer, ni de décès.

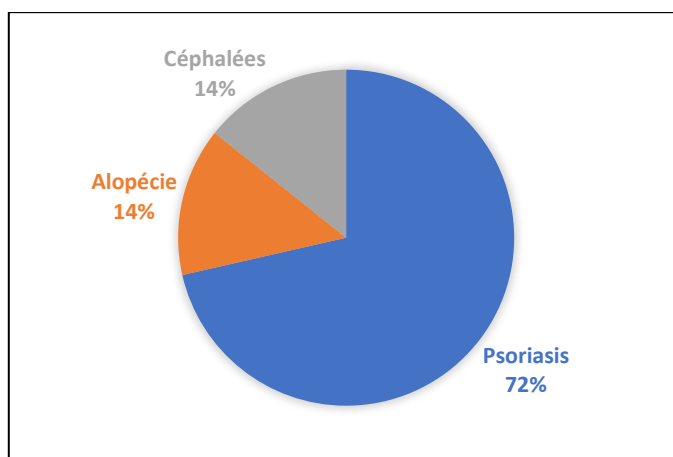
Parmi les 7 patients présentant un effet secondaire, 4 d'entre eux ont présenté des effets secondaires ayant nécessité un arrêt du traitement par adalimumab soit chez 7,8% au cours du suivi moyen de 24,8 mois.

Deux patients ont présenté un psoriasis invalidant entraînant une nécessité d'arrêt du traitement par adalimumab à 2 et 11 mois du début du traitement. Le changement thérapeutique s'est fait chez un des patients pour un autre anti-TNF α qu'est le golimumab et pour l'autre patient vers le méthotrexate dans un premier temps puis vers le védolizumab.

Un patient a présenté une alopécie sévère avec un relais thérapeutique nécessaire par védolizumab à 4 mois du début du traitement par adalimumab.

Le dernier effet secondaire relevé correspond à des céphalées invalidantes attribuées à l'adalimumab avec une régression notable de la symptomatologie dès son arrêt. Le traitement a donc été relayé par le golimumab après 48 mois de traitement par adalimumab.

Figure 25 : Effets secondaires retenus au cours du suivi sous adalimumab (n=7)



IV. Discussion

a. Résultats essentiels

i. Efficacité de l'adalimumab

Dans notre étude, 74,5% des malades (38 sur 51 patients inclus) ont obtenu une réponse à l'adalimumab (répondeurs primaires).

Sur l'ensemble de la population incluse dans l'étude, la réponse clinique à 6 et 12 mois était respectivement de 64,7% et 49,0% sous traitement par adalimumab. A la fin du suivi moyen de 24,8 mois (DS 26,8 mois), 35,3% des patients inclus dans l'étude étaient en réponse clinique.

Chez les répondeurs primaires, le taux de réponse clinique à 6 mois, 12 mois et 5 ans était respectivement de 86,8% et 65,8% et 47,4%.

Les résultats obtenus sont comparables à ceux retrouvés dans les études rétrospectives déjà publiées (55,56) dans lesquelles la réponse clinique à 1 an était entre 35% et 48%.

Ils sont également comparables à ceux retrouvés dans les études pivots prospectives « ULTRA 1 » et « ULTRA 2 » qui retrouvaient respectivement à la semaine 52 un taux de réponse clinique de 53,6% et 30,2% (38,40,41,43) et à ceux retrouvés dans le récent essai « InspirADA », où le taux de réponse clinique à 6 mois était de 67% (48).

La rémission clinique n'a pas été relevée dans notre étude. En effet, il s'agit d'une étude rétrospective où les doses du médicament étudié ont été modifiées dans plus d'un cas sur 2, rendant ainsi difficile son analyse. Dans une étude prospective, le malade qui ne répond plus au traitement sort de l'étude. A la différence, dans une étude rétrospective comme la nôtre, le malade qui ne répond plus mais qui s'améliore après optimisation de la dose du traitement reste dans l'étude.

Nous n'avons pas retrouvé de facteur prédictif de réponse au traitement dans notre étude, notamment comme le score Mayo ou UCEIS, la localisation de la maladie, son ancienneté, la dose d'induction et/ou d'entretien, la co-prescription et/ou la prescription antérieure de 5-ASA, d'immunosuppresseurs ou d'anti-TNF α ou encore l'adalimumabémie. Cela est comparable aux études en vie réelle déjà réalisées pour ce même objectif (50).

La perte de réponse secondaire sous anti-TNF α est aussi bien décrite pour l'adalimumab que pour l'infliximab. Près de 65% des patients inclus dans notre étude ont arrêté le traitement par adalimumab en fin de suivi dont près de 40% devant un échec secondaire au traitement. Cela est inférieur aux études déjà publiées qui retrouvaient un taux d'échec secondaire d'environ 58% (57).

L'efficacité de l'adalimumab a également été confirmée par la baisse importante de l'utilisation de corticostéroïdes au cours du suivi. En effet, chez les patients initialement sous corticostéroïdes ayant une réponse clinique à 12 mois, un sevrage a été possible en corticostéroïdes chez plus de 80% d'entre eux. Une minorité des patients a donc poursuivi la prise de corticostéroïdes pour maintenir la rémission clinique.

Le taux de colectomie dans notre étude est de 7,8%. Il est plutôt dans la limite basse du taux de colectomie habituellement retrouvé dans les autres études réalisées en vie réelle qui se situe entre 5,4 % et 20% (54,56).

Un nombre plus élevé de malade a reçu un traitement d'induction à 160 mg (versus 80mg) (60,8% des cas). Il n'est pas retrouvé de différence significative entre ces deux traitements d'induction sur la réponse au traitement. En revanche, l'augmentation des doses d'entretien avec optimisation à 40 mg ou 80 mg/semaine et/ou réalisation d'une réinduction a un impact sur la réponse au traitement par adalimumab. La poursuite du traitement est en effet le meilleur marqueur de la réponse au traitement.

Dans environ 50% des cas, il a été nécessaire d'augmenter les doses d'adalimumab pour obtenir et/ou maintenir la réponse clinique. En effet, 17 (41,5%) malades sur 41 ont eu une augmentation des doses d'adalimumab à 40 mg/semaine en traitement d'entretien. Le pourcentage élevé d'optimisation interroge sur la posologie optimale d'induction et d'entretien du traitement par adalimumab. Une étude sur un traitement par adalimumab d'emblée optimisé dans la RCH est en cours.

L'adalimumabémie a également été dosée afin d'entrer dans les décisions thérapeutiques d'optimisation ou de changement de thérapeutique. La moyenne des dosages était relativement élevée à 9,22 μ g/mL. Les dosages n'ont été réalisés en pratique que chez les répondeurs primaires au traitement et qu'une fois la période de traitement d'entretien atteinte.

Il est démontré que les concentrations d'adalimumab plus élevées en post induction sont corrélées à une cicatrisation muqueuse plus précoce (45,58).

La cicatrisation muqueuse est un objectif émergent dans la gestion de la RCH. Dans les dernières recommandations américaines publiées en février 2019, la cicatrisation muqueuse est définie comme un objectif à obtenir tant que possible dans le cadre de la prise en charge d'une RCH. En effet, elle a un impact sur la prescription de corticostéroïdes, sur la prévention des hospitalisations et de la chirurgie et même sur le risque de dysplasie. La calprotectine fécale peut la substituer lorsque l'endoscopie n'est pas réalisable ou non disponible afin d'évaluer la cicatrisation muqueuse (59). Dans le cadre de notre étude avec un recueil rétrospectif il est difficile d'analyser la cicatrisation muqueuse. Les coloscopies sont réalisées de manières non homogènes au cours du suivi. En effet, les endoscopies ont été réalisées essentiellement chez les non ou mauvais répondeur, ce qui ne nous permet pas d'évaluer la cicatrisation muqueuse dans notre étude.

ii. Tolérance de l'adalimumab

L'adalimumab semble être un traitement sûr en vie réelle avec la mise en évidence de peu d'effets indésirables notables au cours du suivi. Dans notre étude, 5 patients ont présenté un psoriasis (9,8%), 1 patient a présenté une alopécie sévère et 1 patient des céphalées invalidantes correspondant ainsi à 13,7% d'effets indésirables. Chez 4 de ces patients un changement de thérapeutique a ainsi été entrepris au décours de la survenue de l'effet indésirable. Aucune infection grave nécessitant une hospitalisation ni aucune survenue de cancer n'a eu lieu au cours du suivi. Il n'y a également pas eu de décès au cours du suivi.

Dans les études pivots, le taux d'effets indésirables notables est semblable en se situant entre 10% et 20% (38,40–43,47,48).

Pour ce qui est de l'atteinte cutanée avec notamment le psoriasis, il est décrit dans la littérature comme survenant chez environ 5% des malades traités par adalimumab (60).

Il est important de noter l'existence des réactions paradoxales qui sont définies comme l'apparition pendant le traitement, d'une pathologie qui répond habituellement à cette classe de médicament. Cette réaction est souvent incriminée lors de la survenue de manifestations cutanées telles que le psoriasis au cours du traitement par adalimumab (61).

b. Description de la population étudiée

En dehors des 7 malades (13,7%) pour lesquels l'adalimumab a été prescrit au décours d'une poussée sévère, la majorité de la population étudiée correspond à des patients ayant une évolution chronique active et en échec primaire ou secondaire aux thioguanines dans 9 cas sur 10 et dont moins de 25% avaient reçu de l'infliximab auparavant. Cette population pourrait donc correspondre à des malades moins sévères que ceux chez qui a été prescrit de l'infliximab d'emblée. En effet, le score moyen UCEIS se situe entre 4 et 5 en début de suivi sous traitement par adalimumab. Cela correspond bien à des formes de gravité modérée. Cette moindre sévérité pourrait expliquer le taux moyen normal d'hémoglobine observé au moment de l'introduction du traitement par adalimumab. Enfin, il est retrouvé dans la littérature que les patients naïfs d'anti-TNF α obtenaient une meilleure réponse au traitement par adalimumab ce qui pourrait expliquer les taux de réponse plus élevés dans notre étude (44).

La plupart de ces malades ont en effet reçu des thioguanines avant la prescription d'anti-TNF (94,1%). Elles sont toujours proposées en traitement d'entretien dans les formes cortico-dépendantes de RCH modérées à sévères que ce soit dans les recommandations françaises mais également américaines (33,34,59). Nos pratiques correspondent donc aux recommandations actuelles.

Dans les études pivots randomisées et en vie réelle les patients inclus présentaient une maladie de sévérité intermédiaire de façon similaire à notre étude ou le score Mayo moyen chez les répondeurs primaires était de 7,5 +/- 3,7. En effet dans l'étude « ULTRA 1 », la CRP moyenne était située entre 3 et 6 mg/L excluant ainsi les formes graves. De plus, le taux d'hémoglobine n'était pas précisé (40). En pratique, nos malades sont donc proches de ceux inclus dans les études prospectives.

Il est montré dans certaines études que la réponse à l'adalimumab n'est pas très rapide et pourrait se trouver autour des 16 semaines (40). Cela laisse à penser que dans notre étude certains malades ont pu être considérés comme des non-répondeurs primaires de façon prématurée.

De plus, le taux de tabagisme actif au début du traitement par adalimumab était élevé à 51%. Cela conforte également sur la moindre gravité des RCH incluses dans l'étude.

c. Place de la co-prescription « immunosuppresseur-adalimumab »

Neuf patients sur 10 (94,1%) avaient reçu des thioguanines avant l'introduction du traitement par adalimumab. Une grande partie était donc en échec ou devant une réponse insuffisante aux immunosuppresseurs (66,7%) au moment de l'introduction du traitement par adalimumab.

Nous nous trouvons alors dans une situation défavorable pour tester l'efficacité de la co-prescription dans notre étude. A noter que la courbe de survie comparant les patients sous immunosuppresseurs ou non montre un avantage léger à la co-prescription mais il est non significatif.

Plus de la moitié des patients (60,8%) ont eu une co-prescription de 5-ASA et d'immunosuppresseur par azathioprine pendant une durée supérieure à 2 mois au cours du suivi sous adalimumab. La co-prescription a donc été largement utilisée dans notre étude. Il est bien évidemment difficile d'en juger les bénéfices dans notre étude devant les adaptations thérapeutiques d'adalimumab permanentes. L'adalimumab seul semble insuffisant dans certains cas. Ce pourquoi une stratégie de co-prescription adalimumab-immunosuppresseur semble intéressante chez une catégorie de patient bien sélectionnée y compris en cas de non réponse aux thioguanines seuls. Il est important de ne pas l'abandonner même s'il manque des données prospectives.

Une analyse Post Hoc a été réalisée sur 6 essais randomisés et n'a révélé aucun avantage au sujet de l'efficacité de la co-prescription immunosuppresseur-adalimumab versus adalimumab en monothérapie chez les patients atteints d'une RCH réfractaire au traitement conventionnel (46).

Le bénéfice de la co-prescription anti-TNF α avec un immunomodulateur n'a été prouvé que pour la combinaison infliximab - thiopurines dans le traitement de la RCH d'activité modérée à sévère (59,62).

d. Limites de l'étude

Le recueil des informations s'est fait de manière rétrospective avec ainsi un suivi différent d'un patient à l'autre en termes de surveillance clinique, biologique et endoscopique. De plus, le nombre de patient inclus dans notre étude est faible ce qui lui donne une puissance très relative.

Il a été réalisé de nombreuses modifications thérapeutiques au cours du suivi ce qui entraîne une absence d'homogénéité dans le suivi et rend ainsi difficile l'analyse des résultats.

L'optimisation des doses d'adalimumab devant une absence de réponse satisfaisante au traitement a été observée dans notre étude. Dans les essais randomisés contrôlés, l'optimisation des doses est considérée comme un échec.

Dans l'étude, le schéma thérapeutique retrouve une association fréquente avec un traitement immunosuppresseur. En effet comme notre étude portait sur le traitement en vie réelle, l'utilisation d'un traitement concomitant (corticostéroïdes oraux ou topiques, aminosalicylés ou immunomodulateurs) était souvent retrouvée et a probablement contribué à l'obtention de meilleurs résultats pour les patients.

Enfin, la cicatrisation muqueuse n'a pas été analysée dans notre étude devant un recueil rétrospectif avec des endoscopies réalisées de manière non homogènes au cours du suivi.

e. Conclusion

En conclusion, cette étude reflète la pratique clinique quotidienne et l'expérience du traitement par adalimumab dans une cohorte de patients atteints de RCH en échec de traitement par corticostéroïdes et/ou immunomodulateur.

Nos résultats suggèrent que le traitement par adalimumab est efficace et sûr dans le traitement de la RCH. Un contrôle strict de la maladie avec des taux de réponse et de rémission clinique élevées permettrait ainsi d'éviter un traitement prolongé par corticostéroïdes et en dernier lieu d'accéder à la chirurgie. Environ la moitié des patients inclus dans l'étude ont eu besoin d'une augmentation de la dose d'adalimumab devant une absence de réponse satisfaisante ou une perte de réponse, ce qui explique que nos résultats soient supérieurs par rapport aux études pivots prospectives.

La tolérance et l'acceptabilité du traitement sont très bonnes. En effet, il s'agit d'un traitement administré par injections sous-cutanées réalisées en ambulatoire sans nécessité d'hospitalisation. De plus, il est mis en évidence peu d'effets secondaires notables sous adalimumab. Aucun décès n'a été relevé au cours du suivi. Tout cela suggère un bon profil de sécurité du traitement.

Il est important de privilégier tout de même en 1^{ère} intention les thioguanines dans le traitement de la RCH. A noter que dans les études princeps que sont « ULTRA 1, 2 et 3 », à court terme il n'existe pas de différence entre l'adalimumab et l'azathioprine dans le traitement de la RCH.

Au travers de notre étude nous pouvons spéculer qu'une maladie moins sévère entraîne un contrôle plus facile en termes de réponse et de rémission clinique avec un moindre risque de développer des effets indésirables.

f. Place de l'adalimumab, des anti-TNF α et des anti-intégrines dans le traitement de la RCH

L'adalimumab fait partie intégrante de l'arsenal thérapeutique disponible dans la RCH. Cela a été démontré par des études prospectives très solides citées dans les généralités (Tableau 10).

Pour ce qui est des autres thérapeutiques, la méta analyse de Vickers (36) publiée en 2016, montre que l'efficacité de l'adalimumab dans la RCH semble être comparable aux autres traitements anti-TNF α . Il existe en effet aucune différence significative entre les différentes thérapeutiques anti-TNF α dans le traitement d'induction et de maintien de la rémission chez les patients atteints de RCH.

Dans une étude récente, il est également démontré que le taux de rémission sous infliximab est statistiquement non différent que sous thioguanine à 16 semaines et était respectivement de 22,1% et 23,7% (62).

Chez les patients naïfs d'anti-TNF α , le védolizumab (anti-intégrine) dans le traitement d'induction de la RCH est comparable aux anti-TNF α (adalimumab, infliximab et golimumab) en termes de réponse et de rémission clinique. L'infliximab est quant à lui significativement supérieur à l'adalimumab en traitement d'induction notamment sur la cicatrisation muqueuse.

Pour ce qui est du traitement d'entretien, le védolizumab présente des avantages en termes de réponse clinique, de rémission clinique et de cicatrisation muqueuse indépendamment de l'exposition antérieure à un traitement anti-TNF α (Figure 26).

Figure 26: Comparative efficacy of biological agents as maintenance therapy for anti-TNF therapy-naïve subpopulation (36)

A) Durable Clinical Response			
Vedolizumab			
OR, 3.18 (95% CrI, 1.14-9.20)	Infliximab		
OR, 2.33 (95% CrI, 1.04-5.41)	OR, 0.73 (95% CrI, 0.31-1.77)	Golimumab	
OR, 3.96 (95% CrI, 1.67-9.84)	OR, 1.24 (95% CrI, 0.51-3.15)	OR, 1.69 (95% CrI, 0.85-3.70)	Adalimumab
B) Clinical Remission			
Vedolizumab			
OR, 2.93 (95% CrI, 1.03-8.28)	Infliximab		
OR, 2.03 (95% CrI, 0.84-5.05)	OR, 0.69 (95% CrI, 0.29-1.77)	Golimumab	
OR, 1.81 (95% CrI, 0.74-4.90)	OR, 0.63 (95% CrI, 0.24-1.63)	OR, 0.90 (95% CrI, 0.43-1.98)	Adalimumab
C) Mucosal Healing			
Vedolizumab			
OR, 2.43 (95% CrI, 0.87-6.66)	Infliximab		
—	—	Golimumab	
OR, 3.21 (95% CrI, 1.33-7.35)	OR, 1.31 (95% CrI, 0.57-3.12)	—	Adalimumab

g. L'avenir

L'étude « VARSITY» (63) est la première étude comparant 2 traitements biologiques que sont l'adalimumab et le védolizumab dans le traitement de la RCH.

Il s'agit d'une étude de phase III multicentrique, randomisée. L'étude s'est terminée en juin 2018 et les résultats définitifs montre une efficacité supérieure du védolizumab par rapport à l'adalimumab pour l'induction de la rémission clinique et de la cicatrisation muqueuse à 1 an. Il est important de noter qu'aucune optimisation de traitement n'a été réalisé au cours de l'étude.

En effet ces données récentes suggèrent que les anti intégrines pourraient être supérieur à l'adalimumab (et aux autres anti-TNF α ?). Quel en sera l'impact sur les pratiques à venir ? Une forme sous-cutanée va apparaître prochainement mais le rapport coût-bénéfice sera peut-être en faveur de l'adalimumab du fait qu'il s'agisse d'un bio similaire.

Conclusion

Notre travail confirme l'efficacité et la bonne tolérance de l'adalimumab dans le traitement de la RCH.

La population de notre étude correspond à des malades modérément sévères comparables aux patients inclus dans les études pivots déjà publiées ce pourquoi nous retrouvons des résultats similaires à ces études.

L'optimisation des doses d'adalimumab a été réalisée dans environ 50% des cas. Il s'agit en effet d'une stratégie efficace permettant l'amélioration du maintien de la réponse à long terme et ainsi d'éviter une escalade thérapeutique trop précoce. Cela suggère que la posologie proposée dans l'AMM de l'adalimumab n'est probablement pas optimale.

Un contrôle rigoureux de la maladie permet ainsi d'éviter un traitement prolongé par corticostéroïdes, de limiter les taux d'hospitalisation et en dernier lieu de limiter l'accès à la chirurgie.

Enfin, l'adalimumab est très bien toléré et l'acceptabilité du traitement est bonne. Les effets secondaires notables sous adalimumab sont peu fréquents ce qui appuie la sécurité du traitement.

L'efficacité de l'adalimumab dans la RCH reste comparable aux autres traitements anti-TNF α pour l'induction et le maintien de la rémission chez les patients atteints de RCH.

Le bénéfice de la co-prescription des thioguanines au cours du traitement de la RCH, en particulier chez les malades qui n'y ont pas répondu en monothérapie, reste à déterminer.

Abréviations

ADA	Adalimumab
AIA	Anastomose iléo-anale
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AZA	Azathioprine
CAG	Colite aiguë grave
CHU	Centre hospitalier universitaire
CRP	C reactive protein
DS	Déviation Standard
ECCO	European Crohn's and Colitis Organisation
Échec Ir	Échec primaire
Échec IIr	Échec secondaire
EQ-5D-5L	European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level
F/H	Femme/Homme
HAS	Haute Autorité de Santé
Hb	Hémoglobine
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
Ifx	Infliximab
IL	Interleukine
IV	Intraveineux
JAK2	Janus kinase 2
MC	Maladie de Crohn
MICI	Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin
mNRI	modified Non Responder Imputation
Mx	Mois x
NOD2	Nucleotide-binding oligomerization domain 2
NRI	Non Responder Imputation
NRP	Non répondeur primaire
NRS	Non répondeur secondaire
NS	Non significatif
n (%)	nombre (pourcentage)
OR	Odds Ratio
PPAR γ	Peroxisome proliferator-activated receptor γ

RC	Réponse Clinique
RCH	Rectocolite Hémorragique
RP	Répondeurs primaires
Th1	T helper 1
TNF α	Tumor necrosis factor α
RHI	Robarts Histological Index
SIBDQ	Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
Sx	Semaine x
UCEIS	Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity
UEGW	United European Gastroenterology Week
5-ASA	Acide 5-aminosalicylique
6-MP	6-mercaptopurine

Listes des figures et tableaux

Figure 1 - Cascade immuno-inflammatoire dans les MICI

Figure 2 - Rôle central du TNF dans la physiopathologie des MICI

Figure 3 - Index de Nancy

Figure 4 - Muqueuse colique normale

Figure 5 - RCH en poussée aiguë

Figure 6 - RCH chronique (en phase quiescente)

Figure 7 - La théorie du « Step-up » au cours de la RCH

Figure 8 - Algorithme approuvé pour le traitement de la RCH modérée active

Figure 9 - Algorithme approuvé pour le traitement de la RCH sévère active

Figure 10 - Algorithme approuvé pour le traitement de la RCH de forme sévère aiguë

Figure 11 - Forest plot of the odds ratios for biologics versus placebo for anti-TNF therapy-naïve patients in induction studies

Figure 12 - Forest plot of the odds ratios for biologics versus placebo for anti-TNF therapy-naïve patients in maintenance studies

Figure 13 - Clinical remission, clinical response, and mucosal healing at week 52

Figure 14 - Clinical remission at week 8. N = 130 for each group

Figure 15 - Proportion of patients with clinical remission, clinical response, and mucosal healing at week 8 and week 52

Figure 16 - Kaplan-Meier curves of cumulative probability of clinical remission maintenance during follow-up

Figure 17 - Schéma général de l'étude

Figure 18 - Localisations de la RCH

Figure 19 - Indications du traitement par adalimumab

Figure 20 - Persistance du traitement par adalimumab (%) chez l'ensemble des patients ayant répondu à l'adalimumab (n=38) : Courbe de Kaplan-Meier

Figure 21 - Persistance du traitement par adalimumab (%) chez l'ensemble des patients ayant répondu à l'adalimumab (n=38) en fonction de la présence ou non d'une co-prescription d'immunosuppresseur : Courbe de Kaplan-Meier

Figure 22 - Comparaison du score Mayo moyen (0-12) avant traitement et en fin de suivi chez les RP et les NRP (n=51)

Figure 23 - Comparaison du score UCEIS moyen (0-8) chez les RP avant traitement et au cours du suivi sous adalimumab (n=38)

Figure 24 - Schéma d'adaptation du traitement par adalimumab au cours de l'étude

Figure 25 - Effets secondaires retenus au cours du suivi sous adalimumab (n=7)

Figure 26 - Comparative efficacy of biological agents as maintenance therapy for anti-TNF therapy-naïve subpopulation

Tableau 1 - Classification de Montréal sur l'extension de la RCH

Tableau 2 - Activité de la RCH adaptée aux critères de Truelove et witts

Tableau 3 - Classification de Montréal sur la sévérité de la RCH

Tableau 4 - Critères de Truelove et Witts modifiés

Tableau 5 - Score de Lichtiger

Tableau 6 - Score de Mayo

Tableau 7 - Score UCEIS

Tableau 8 - Score de GEBOES

Tableau 9 - Score de RHI

Tableau 10 - Principales études randomisées concernant le traitement par adalimumab dans la RCH

Tableau 11 - Caractéristiques des patients à l'inclusion (avant traitement par adalimumab) (n=51)

Tableau 12 - Caractéristiques des patients RP et NRP : analyse univariée (Moyenne +/- DSM ou n)

Tableau 13 - Modalités du traitement d'entretien (n, %)

Tableau 14 - Circonstances d'arrêt du traitement par adalimumab (n, %)

Bibliographie

1. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases With Time, Based on Systematic Review. *Gastroenterology*. janv 2012;142(1):46-54.
2. Burisch J, Pedersen N, Čuković-Čavka S, Brinar M, Kaimakliotis I, Duricova D, et al. East–West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut*. avr 2014;63(4):588-97.
3. Shah SC, Khalili H, Gower-Rousseau C, Olen O, Benchimol EI, Lynge E, et al. Sex-Based Differences in Incidence of Inflammatory Bowel Diseases—Pooled Analysis of Population-Based Studies From Western Countries. *Gastroenterology*. oct 2018;155(4):1079-89.
4. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis*. juin 2017;11(6):649-70.
5. Nunes T, et al. Familial aggregation in inflammatory bowel disease: Is it genes or environment? *World J Gastroenterol*. 2011;17(22):2715.
6. The NIDDK IBD Genetics Consortium, McGovern DPB, Gardet A, Törkvist L, Goyette P, Essers J, et al. Genome-wide association identifies multiple ulcerative colitis susceptibility loci. *Nat Genet*. avr 2010;42(4):332-7.
7. Calkins BM. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. déc 1989;34(12):1841-54.
8. 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.
9. Pia Prakash, Nisha Varadarajan, Jason Reich, Marie Borum. Gastroenterologists Inconsistently Assess for and Advise Against Tobacco use in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, Volume 18, December 2012.
10. Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG, Kouroumalis EA. Role of Appendicitis and Appendectomy in the Pathogenesis of Ulcerative Colitis: A Critical Review: *Inflamm Bowel Dis*. juill 2002;8(4):277-86.
11. Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 3 nov 2011;365(18):1713-25.

12. Marteau P. Rectocolite hémorragique. 2006;40.
13. Dubuquoy L, Jansson EA, Deeb S, Rakotobe S, Karoui M, Colombel J-F, et al. Impaired expression of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. mai 2003;124(5):1265-76.
14. Murch SH, Braegger CP, Walker-Smith JA, MacDonald TT. Location of tumour necrosis factor alpha by immunohistochemistry in chronic inflammatory bowel disease. *Gut*. déc 1993;34(12):1705-9.
15. Steenholdt C, Al-khalaf M, Brynskov J, Bendtzen K, Thomsen Ole, Ainsworth MA. Clinical implications of variations in anti-infliximab antibody levels in patients with inflammatory bowel disease: *Inflamm Bowel Dis*. déc 2012;18(12):2209-17.
16. Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol*. mai 2014;14(5):329-42.
17. Guarner F, Khan AG, Garisch J, Eliakim R, Gangl A, Thomson A, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics October 2011. *J Clin Gastroenterol*. juill 2012;46(6):468-81.
18. Narula N, Kassam Z, Yuan Y, Colombel J-F, Ponsioen C, Reinisch W, et al. Systematic Review and Meta-analysis: Fecal Microbiota Transplantation for Treatment of Active Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(10):8.
19. Satsangi J. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 1 juin 2006;55(6):749-53.
20. Truelove SC, Jewell DP. Intensive intravenous regimen for severe attacks of ulcerative colitis. *Lancet Lond Engl*. 1 juin 1974;1(7866):1067-70.
21. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB, Irvine EJ, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. févr 2007;132(2):763-86.
22. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G, et al. Cyclosporine in Severe Ulcerative Colitis Refractory to Steroid Therapy. *N Engl J Med*. 30 juin 1994;330(26):1841-5.
23. Pariente B. Prise en charge d'une colite aiguë grave – FMC-HGE. 2017.
24. Sandborn WJ. Therapy for ulcerative colitis: *Curr Opin Gastroenterol*. juill 1998;14(4):312-6.

25. Travis SPL, Schnell D, Krzeski P, Abreu MT, Altman DG, Colombel J-F, et al. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). *Gut*. avr 2012;61(4):535-42.
26. de Jong DC, Löwenberg M, Koumoutsos I, Ray S, Mawdsley J, Anderson S, et al. Validation and Investigation of the Operating Characteristics of the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity. *Inflamm Bowel Dis*. oct 2018;
27. Marchal Bressenot A, Riddell RH, Boulagnon-Rombi C, Reinisch W, Danese S, Schreiber S, et al. Review article: the histological assessment of disease activity in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. oct 2015;42(8):957-67.
28. Geboes K. A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis. *Gut*. 1 sept 2000;47(3):404-9.
29. Zenlea T, Yee EU, Rosenberg L, Boyle M, Nanda KS, Wolf JL, et al. Histology Grade Is Independently Associated With Relapse Risk in Patients With Ulcerative Colitis in Clinical Remission: A Prospective Study. *Am J Gastroenterol*. mai 2016;111(5):685-90.
30. Marchal-Bressenot A, Salleron J, Boulagnon-Rombi C, Bastien C, Cahn V, Cadiot G, et al. Development and validation of the Nancy histological index for UC. *Gut*. janv 2017;66(1):43-9.
31. Mosli MH, Feagan BG, Zou G, Sandborn WJ, D'Haens G, Khanna R, et al. Development and validation of a histological index for UC. *Gut*. janv 2017;66(1):50-8.
32. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 4 mai 2017;376(18):1723-36.
33. Peyrin-Biroulet L, Roblin X. Evolving treatment algorithms for ulcerative colitis: a French national consensus. 2019;23:11.
34. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel J-F, Allez M, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management. *J Crohns Colitis*. déc 2012;6(10):991-1030.
35. Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, Murad MH. Systematic review with network meta-analysis: first- and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. janv 2018;47(2):162-75.

36. Vickers AD, Ainsworth C, Mody R, Bergman A, Ling CS, Medjedovic J, et al. Systematic Review with Network Meta-Analysis: Comparative Efficacy of Biologics in the Treatment of Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. Green J, éditeur. PLOS ONE. oct 2016;11(10).
37. HAS Commission de la transparence. Avis du 3 octobre 2012.
38. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel J, D'Haens G, Wolf DC, et al. Adalimumab Induces and Maintains Clinical Remission in Patients With Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. févr 2012;142(2):257-65.
39. Sparrow MP. Adalimumab in ulcerative colitis – efficacy, safety and optimization in the era of treat-to target. *Expert Opin Biol Ther*. 4 mai 2017;17(5):613-21.
40. Reinisch W, Sandborn WJ, Panaccione R, Huang B, Pollack PF, Lazar A, et al. 52-Week Efficacy of Adalimumab in Patients with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis Who Failed Corticosteroids and/or Immunosuppressants: *Inflamm Bowel Dis*. juill 2013;19(8):1700-9.
41. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D'Haens G, Hanauer S, Schreiber S, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut*. 1 juin 2011;60(6):780-7.
42. Suzuki Y, Motoya S, Hanai H, Matsumoto T, Hibi T, Robinson AM, et al. Efficacy and safety of adalimumab in Japanese patients with moderately to severely active ulcerative colitis. *J Gastroenterol*. févr 2014;49(2):283-94.
43. Sandborn WJ, Colombel J-F, D'Haens G, Van Assche G, Wolf D, Kron M, et al. One-year maintenance outcomes among patients with moderately-to-severely active ulcerative colitis who responded to induction therapy with adalimumab: subgroup analyses from ULTRA 2. *Aliment Pharmacol Ther*. janv 2013;37(2):204-13.
44. Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU), Iborra M, Pérez-Gisbert J, Bosca-Watts MM, López-García A, García-Sánchez V, et al. Effectiveness of adalimumab for the treatment of ulcerative colitis in clinical practice: comparison between anti-tumour necrosis factor-naïve and non-naïve patients. *J Gastroenterol*. juill 2017;52(7):788-99.
45. Papamichael K, Baert F, Tops S, Assche GV, Rutgeerts P, Vermeire S, et al. Post-Induction Adalimumab Concentration is Associated with Short-Term Mucosal Healing in Patients with Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*. janv 2017;11(1):53-9.

46. Colombel J-F, Jharap B, Sandborn WJ, Feagan B, Peyrin-Biroulet L, Eichner SF, et al. Effects of concomitant immunomodulators on the pharmacokinetics, efficacy and safety of adalimumab in patients with Crohn's disease or ulcerative colitis who had failed conventional therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* janv 2017;45(1):50-62.
47. Colombel J-F, Sandborn WJ, Ghosh S, Wolf DC, Panaccione R, Feagan B, et al. Four-Year Maintenance Treatment With Adalimumab in Patients with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis: Data from ULTRA 1, 2 and 3. *Am J Gastroenterol.* nov 2014;109(11):1771-80.
48. Travis S, Feagan BG, Peyrin-Biroulet L, Panaccione R, Danese S, Lazar A, et al. Effect of Adalimumab on Clinical Outcomes and Health-related Quality of Life Among Patients With Ulcerative Colitis in a Clinical Practice Setting: Results From InspiraDA. *J Crohns Colitis.* 27 oct 2017;11(11):1317-25.
49. Feagan BG, Sandborn WJ, Lazar A, Thakkar RB, Huang B, Reilly N, et al. Adalimumab Therapy Is Associated With Reduced Risk of Hospitalization in Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* janv 2014;146(1):110-8.
50. Tursi A, Elisei W, Faggiani R, Allegretta L, Valle ND, Forti G, et al. Effectiveness and safety of adalimumab to treat outpatient ulcerative colitis: A real-life multicenter, observational study in primary inflammatory bowel disease centers. *Medicine (Baltimore).* août 2018;97(34).
51. Van de Vondel S, Baert F, Reenaers C, Vanden Branden S, Amininejad L, Dewint P, et al. Incidence and Predictors of Success of Adalimumab Dose Escalation and De-escalation in Ulcerative Colitis: a Real-World Belgian Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis.* 23 avr 2018;24(5):1099-105.
52. Wolf D, D'Haens G, Sandborn WJ, Colombel J-F, Van Assche G, Robinson AM, et al. Escalation to weekly dosing recaptures response in adalimumab-treated patients with moderately to severely active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* juill 2014;
53. Sandborn WJ, Sakuraba A, Wang A, Macaulay D, Reichmann W, Wang S, et al. Comparison of real-world outcomes of adalimumab and infliximab for patients with ulcerative colitis in the United States. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(7):1233-41.
54. Armuzzi A, Biancone L, Daperno M, Coli A, Pugliese D, Annese V, et al. Adalimumab in active ulcerative colitis: a « real-life » observational study. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver.* sept 2013;45(9):738-43.
55. García-Bosch O, Gisbert JP, Cañas-Ventura A, Merino O, Cabriada JL, García-Sánchez V, et al. Observational study on the efficacy of adalimumab for the treatment of ulcerative colitis and predictors of outcome. *J Crohns Colitis.* oct 2013;7(9):717-22.

56. Bálint A, Farkas K, Palatka K, Lakner L, Miheller P, Rácz I, et al. Efficacy and Safety of Adalimumab in Ulcerative Colitis Refractory to Conventional Therapy in Routine Clinical Practice. *J Crohns Colitis*. janv 2016;10(1):26-30.
57. Ma C, Huang V, Fedorak DK, Kroeker KI, Dieleman LA, Halloran BP, et al. Outpatient Ulcerative Colitis Primary Anti-TNF Responders Receiving Adalimumab or Infliximab Maintenance Therapy Have Similar Rates of Secondary Loss of Response. *J Clin Gastroenterol*. sept 2015;49(8):675-82.
58. Aguas Peris M, Bosó V, Navarro B, Marqués-Miñana MR, Bastida G, Beltrán B, et al. Serum Adalimumab Levels Predict Successful Remission and Safe Deintensification in Inflammatory Bowel Disease Patients in Clinical Practice: *Inflamm Bowel Dis*. août 2017;23(8):1454-60.
59. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol*. mars 2019;114(3):384-413.
60. Darrigade A-S, Seneschal J. Les manifestations cutanées des anti-TNF- α . 2015;22:10.
61. Toussirot É, Aubin F. Paradoxical reactions under TNF- α blocking agents and other biological agents given for chronic immune-mediated diseases: an analytical and comprehensive overview. *RMD Open*. juill 2016;2(2).
62. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L, et al. Combination Therapy With Infliximab and Azathioprine Is Superior to Monotherapy With Either Agent in Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. févr 2014;146(2):392-400.
63. Schreiber S et al. VARSITY, première étude comparant deux biologiques pour le traitement de la rectocolite hémorragique : le VEDO fait mieux que l'ADA ! ECCO. 2019;abstr. OP34, actualisé.

Résumé

Introduction

L'adalimumab est le 2^{ème} anti-TNF α après l'infliximab utilisé dans le traitement de la rectocolite hémorragique (RCH). L'objectif de notre étude rétrospective a été d'évaluer la réponse clinique et la tolérance de l'adalimumab dans le traitement de la RCH d'activité modérée à sévère résistante aux traitements conventionnels.

Patients et Méthodes

Les patients suivis pour une RCH entre avril 2008 et juin 2017 ayant reçu au moins une injection d'adalimumab et ayant été suivis au moins 6 mois ont été inclus dans ce travail. Les malades colectomisés ont été exclus.

La réponse clinique a été définie par un nombre de selles $\leq$ à 3 par jour, l'absence de sang dans les selles et un sevrage en corticoïdes. Les patients ont été considérés répondeurs tant que le traitement par adalimumab était poursuivi, indépendamment des modifications posologiques.

Résultats

Cinquante et un patients (H 56,9%), d'âge moyen 34 ans (extrêmes : 14-66) atteints de RCH gauche (51%), pancolique (41,2%), évoluant depuis en moyenne 13,4 ans (DS 8,3 ans) ont été inclus ; 48 (94,1%) avaient reçu des thioguanines et 15 (29,4%) de l'infliximab. A l'inclusion, les patients recevaient des 5-ASA, des corticostéroïdes et des thioguanines dans respectivement 60,8%, 55,3% et 60,8% des cas. La co-prescription des thioguanines et de l'adalimumab a été maintenue au moins 2 mois chez 31 (60,8%) malades. Après le traitement d'induction (160/80 mg dans 60,8% des cas), 17 (41,5%) malades sur 41 ont eu une augmentation des doses d'adalimumab à 40 mg/semaine en traitement d'entretien. La réponse clinique a été respectivement de 64,7% et 49,0% à 6 et 12 mois. Au terme d'un suivi moyen de 24,8 mois (DS 26,8 mois), la réponse clinique s'est maintenue chez 35,3% des patients. Chez les 38 (74,5%) répondeurs primaires, la réponse clinique a été maintenue dans respectivement 65,8% et 47,4% des cas à 1 et 5 ans. Aucun des facteurs suivants (score Mayo, score UCEIS, siège, ancienneté, naïf d'anti-TNF α , co-prescription de 5-ASA et/ou de thioguanines, adalimumabémie) n'était prédictif de la réponse à l'adalimumab.

Parmi les effets indésirables observés dans 13,7% des cas, le plus fréquent a été le psoriasis (9,8%). Aucune infection grave, aucun cancer ou décès n'a été observé au cours du suivi.

Conclusion

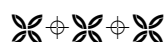
Notre travail confirme l'efficacité et la bonne tolérance de l'adalimumab dans le traitement de la RCH. Nos résultats suggèrent que la posologie proposée dans l'AMM de l'adalimumab n'est pas optimale. Le bénéfice de la co-prescription des thioguanines, en particulier chez les malades qui n'y ont pas répondu en monothérapie, reste à déterminer.

Mots-clés : *adalimumab, rectocolite hémorragique, réponse clinique, effets indésirables.*

Abréviations : *DS= Déviation Standard ; RCH= rectocolite hémorragique.*



Serment d'Hippocrate



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !



Résumé

Introduction

L'adalimumab est le 2^{ème} anti-TNF α après l'infliximab utilisé dans le traitement de la rectocolite hémorragique (RCH). L'objectif de notre étude rétrospective a été d'évaluer la réponse clinique et la tolérance de l'adalimumab dans le traitement de la RCH d'activité modérée à sévère résistante aux traitements conventionnels.

Patients et Méthodes

Les patients suivis pour une RCH entre avril 2008 et juin 2017 ayant reçu au moins une injection d'adalimumab et ayant été suivis au moins 6 mois ont été inclus dans ce travail. Les malades colectomisés ont été exclus.

La réponse clinique a été définie par un nombre de selles $\leq$ à 3 par jour, l'absence de sang dans les selles et un sevrage en corticoïdes. Les patients ont été considérés répondeurs tant que le traitement par adalimumab était poursuivi, indépendamment des modifications posologiques.

Résultats

Cinquante et un patients (H 56,9%), d'âge moyen 34 ans (extrêmes : 14-66) atteints de RCH gauche (51%), pancolique (41,2%), évoluant depuis en moyenne 13,4 ans (DS 8,3 ans) ont été inclus ; 48 (94,1%) avaient reçu des thioguanines et 15 (29,4%) de l'infliximab. A l'inclusion, les patients recevaient des 5-ASA, des corticostéroïdes et des thioguanines dans respectivement 60,8%, 55,3% et 60,8% des cas. La co-prescription des thioguanines et de l'adalimumab a été maintenue au moins 2 mois chez 31 (60,8%) malades. Après le traitement d'induction (160/80 mg dans 60,8% des cas), 17 (41,5%) malades sur 41 ont eu une augmentation des doses d'adalimumab à 40 mg/semaine en traitement d'entretien. La réponse clinique a été respectivement de 64,7% et 49,0% à 6 et 12 mois. Au terme d'un suivi moyen de 24,8 mois (DS 26,8 mois), la réponse clinique s'est maintenue chez 35,3% des patients. Chez les 38 (74,5%) répondeurs primaires, la réponse clinique a été maintenue dans respectivement 65,8% et 47,4% des cas à 1 et 5 ans. Aucun des facteurs suivants (score Mayo, score UCEIS, siège, ancienneté, naïf d'anti-TNF α , co-prescription de 5-ASA et/ou de thioguanines, adalimumabémie) n'était prédictif de la réponse à l'adalimumab.

Parmi les effets indésirables observés dans 13,7% des cas, le plus fréquent a été le psoriasis (9,8%). Aucune infection grave, aucun cancer ou décès n'a été observé au cours du suivi.

Conclusion

Notre travail confirme l'efficacité et la bonne tolérance de l'adalimumab dans le traitement de la RCH. Nos résultats suggèrent que la posologie proposée dans l'AMM de l'adalimumab n'est pas optimale. Le bénéfice de la co-prescription des thioguanines, en particulier chez les malades qui n'y ont pas répondu en monothérapie, reste à déterminer.

Mots-clés : *adalimumab, rectocolite hémorragique, réponse clinique, effets indésirables.*

Abréviations : *DS= Déviation Standard ; RCH= rectocolite hémorragique.*