



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2017

Thèse N° 120/17

LES MICI ET LES IMMUNOSUPPRESSEURS (À propos 10 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 26/05/2017

PAR

M. Salhi Oussama

Né le 06/12/1990 à Agouray

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Maladies inflammatoires chroniques intestinales–Maladie du crohn–
Rectocolite hémorragique– Azathioprine

JURY

- M. MOUDDEN MOHAMED KARIM PRESIDENT et RAPPORTEUR
Professeur agrégé de médecine interne
- M. ELKARTOUTI ABDESALAM
Professeur agrégé de pharmacie clinique
- M. ZIADI TARIK } JUGES
Professeur agrégé de radiologie
- M. FETOHI MOHAMED..... }
Professeur agrégé d'oncologie
- M. LAMSI AH TAOUFIK..... MEMBRE ASSOCIE
Professeur assistant de gastro-entérologie

LISTE DES FIGURES :

Figure 1 : Représentation de l'incidence des MICI dans le monde

Figure 2. Modèle de la pathogénie des MICI.

Figure 3: TDM C+ de l'iléon terminal.

Figure 4 : Répartition des patients en fonction de type de MICI

Figure 5 : Répartition des patients en fonction du sexe.

Figure 6 : Répartition des MICI selon le sexe:

Figure 7 : Répartition des MICI en fonction tranche d'âges

Figure 8 : Répartition en fonction de tranches d'âges et de type de MICI.

Figure 9 : Topographie des lésions patientes atteintes de MC.

Figure 10 : Indications des MICI en fonction du sexe et de type de MICI.

Figure 11 : Durée du traitement chez chaque patient.

Figure 12 : Rémission clinique et biologique chez nos patients.

Figure 13 : Rémission endoscopique

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 1 : Illustre les facteurs de risques environnementaux dans les MICI.

Tableau 2: Illustre les symptômes extra-intestinaux dans les MICI.

Tableau 3. Classifications de Montréal pour la MC.

Tableau 4. Classifications de Montréal pour la RCUH.

Tableau 5 : Principales lésions histologiques de MICI.

Tableau 6: Principaux diagnostics différentiels à évoquer devant les MICI.

Tableau 7 : Répartition des MICI en fonction de tranches d'âges.

Tableau 8 : Indications des MICI en fonction du sexe et de type de MICI

Tableau 9 : Présente sex-ratio selon certaines séries.

Tableau 10 : L'âge moyen selon certaines séries

Tableau 11 : Indications d'Imurel selon certaines études..

Tableau 12 : Présente rechute clinique selon certaines études

Tableau 14 : Présente la rémission endoscopique selon certaines études

LISTE DES ABRÉVIATIONS

4-ASA Para-aminosalicylate de sodium

5-ASA : Acide-5-aminosalicylique

6-MMP: 6-méthylmercaptopurine

6-TGN 6-thioguaniniques

AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

AIA : anastomose iléo-anale

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ASCA : Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies

ANCA : anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles

AZA :Azathioprine.

CDAI : Crohn's disease Index of Severity.

CESAME : Cancers Et Sur-risque Associé aux Maladies inflammatoires chroniques intestinales

CHU : Centre hospitalo-universitaire

CRP : C-reactive protein

ECCO : European chron's and colitis organisation.

GM-CSF: Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor

Hb: hémoglobine

HNR hyperplasie nodulaire régénérative

IM intramusculaire

IRM : imagerie par résonance magnétique

IV : intraveineuse

LAP : lésions anopérinéales

LDL : low density lipoprotein

MC : maladie de Crohn

Me-TIMP : méthyl-tioinosine mono-phosphate.

MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales.

MMF : mycophénolate mofétil

Rantes : Regulated on Activation, Normal T celi Expressed and Secreted

RCH : rectocolite ulcéro-hémorragique.

RI : réponse immunitaire

TDM: tomodensitométrie

TNF α : Tumor Necrosis Factor alpha

TPMT : thiopurine-méthyl-transférase.

UCEIS: Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity

VS : Vitesse de sédimentation

Plan	
Introduction :.....	3
I Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :.....	8
1. Définition	8
2. Historique	8
3. Epidémiologie.....	10
4. Etiopathogénie :.....	11
II Diagnostic :	14
1. Manifestations cliniques.....	14
1-1 Maladie du crohn (MC) :.....	14
1-2 La rectocolite hémorragique (RCH)	15
2. Des manifestations extra-intestinales	15
3. Examens complémentaires.....	16
4. Diagnostic différentiel des MICI:.....	23
5. Complications :.....	25
III Traitements :.....	27
1. Définition :	27
2. Traitement médical :.....	28
2-1 Les dérivés salicylés	28
2-2 Glucocorticoïdes	29
2-3 Les immunosuppresseurs	33
2-3-1 Les différents agents immunosuppresseurs.....	34
2-3-2 Indications des immunosuppresseurs.....	48
2-4 Biothérapies (Anticorps anti-TNF α	59

1. Traitement chirurgical.....	61
Matériels et méthodes	62
I Matériels d'étude :.....	65
1. Malades	65
2. Critères d'inclusion.....	65
3. Critères d'exclusion :.....	65
II Méthodologie :.....	65
Résultats	68
I Epidémiologie.....	67
1. Type de MICI:.....	67
2. Le sexe :.....	68
3. L'âge :.....	70
4. Topographie des lésions :.....	72
II Traitement :.....	73
1. Les indications d'azathioprine :.....	73
2. La durée du traitement :.....	74
3. Rémission clinique et biologique :.....	75
4. Rémission endoscopique :.....	76
5. Echec du traitement :.....	77
6. Tolérance :.....	77
Discussion	80
I Epidémiologie :.....	79
1. Type de MICI :.....	79
2. Sex-ratio :.....	79

3. L'âge :	80
II Traitement :	81
1. Indication d'azathioprine :	81
2. Rémission clinique et biologique :	82
3. Rémission endoscopique :	83
4. Échec du traitement :	83
Conclusion	84
Résumés	86
Bibliographie	90
Annexes	97

INTRODUCTION:

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) restent encore peu connues du grand public malgré une augmentation rapide de leur incidence au cours des cinquante dernières années. Elles affectent actuellement le quotidien de plus de 200000 personnes en France bien moins au Maroc, mais leur incidence est en nette augmentation depuis quelques années. Ces pathologies touchent des patients jeunes, elles peuvent être graves et particulièrement invalidantes. Leur étiologie, leur physiopathologie et leur traitement font l'objet d'études nombreuses.

Ces maladies altèrent la qualité de vie, mais sont de mieux en mieux contrôlées par les divers traitements médicamenteux maîtrisant la réaction immunitaire ou inflammatoire. Les complications et les formes chroniques nécessitent une collaboration médico-chirurgicale étroite.

Les immunosuppresseurs occupent aujourd'hui une place importante dans le traitement des MICI. Les Thiopurines constituent la principale classe d'immunomodulateurs utilisés, tant dans la maladie de Crohn (MC) que dans la rectocolite ulcéro-hémorragique (RCH). L'azathioprine (AZA) qui fait partie de cette classe thérapeutique est un médicament chimiothérapeutique, qui a perdu de l'intérêt en chimiothérapie mais en a gagné comme immunosuppresseur en cas de transplantation d'organe et de maladie auto-immune (dont les MICI). Son utilisation dans la MC a été, pour la première fois, rapportée dans le Lancet en 1969 : six patients souffrant de maladie de Crohn réfractaire ont été traités par AZA 4 mg/kg pendant 10 jours suivi d'un traitement d'entretien par 2 mg/kg. Tous les patients ont été très nettement améliorés et cinq d'entre eux ont pu reprendre le travail.

L'utilisation de l'azathioprine a considérablement augmenté au cours des deux dernières décennies. Il est utilisé chez un plus grand nombre de patients et de plus en plus tôt après le diagnostic voire dès celui-ci. Il est indiqué comme traitement de

maintien de la rémission de la MC et de la RUHC. Il a montré une efficacité dans les atteintes périnéales fistulisantes de la MC. Il est également efficace dans la prévention de la formation des auto-anticorps anti infliximab ainsi que dans la prévention de la récurrence postopératoire de la MC.

Cependant, ce médicament est caractérisé par une zone thérapeutique étroite et son utilisation peut entraîner un certain nombre d'effets indésirables qui peuvent être très graves.

RAPPEL

I Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :

1. Définition

Le terme de maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) désigne des affections caractérisées par des lésions inflammatoires chroniques au niveau du tractus digestif de la bouche jusqu'à l'anus.

L'origine des MICI reste actuellement indéterminée, certainement multifactorielle (facteurs génétiques, environnementaux et immunitaires), et faisant intervenir des mécanismes physiopathologiques complexes. Le type de lésions observées dans ces pathologies intestinales et leurs localisations anatomiques sont variées ce qui rend leur diagnostic et leur classification parfois difficiles.

Le terme de MICI regroupe deux principales entités, la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite ulcéro-hémorragique (RCH). Ces maladies se rejoignent par leur caractère chronique marqué par une évolution en poussées symptomatiques de gravité variable, cédant parfois spontanément ou dans la majeure partie des cas sous traitement, entrecoupées de périodes de rémission. Certaines formes graves de MICI peuvent évoluer de manière chronique active, se manifestant par une période de poussée prolongée malgré une prise en charge thérapeutique de la pathologie.

Les lésions de MC touchent, de manière simultanée ou successive, un ou plusieurs segments du tube digestif (segmentaires), asymétriques et séparées par des intervalles de muqueuse saine (1).

Concernant la RCH, les lésions se présentent sous forme d'une inflammation régulière et continue, sans intervalles de zones saines. L'atteinte progresse de manière antérograde, à point de départ rectal dans 95% des cas.

2. Historique

Les maladies inflammatoires intestinales affectent très certainement l'être humain depuis des siècles. Certaines descriptions anatomo-cliniques remontant à

l'Antiquité sont compatibles avec le diagnostic de MICI. Elles ont été décrites dès le deuxième siècle après J.-C.

En 870: le roi Alfred d'Angleterre (849 -901) souffrait de douleurs abdominales, de malaises et de diarrhées chroniques, attribués à l'époque à de la sorcellerie ou au châtement divin suite à ses infidélités, mais probablement dus à une MICI.

Louis XIII (1601-1643) mort après six semaines de coliques et vomissements, était vraisemblablement atteint de la maladie de Crohn et est probablement mort de ses traitements : trente-quatre saignées, mille deux cents lavements et deux cent cinquante purges auraient été effectués durant ses deux dernières années de vie.

En 1612, l'autopsie d'un jeune garçon rapporte des ulcérations intestinales semblables à celles présentes dans les MICI (Fielding, 1988).

En 1913 le Docteur T.K. Dalziel publie le résultat d'autopsie de 13 patients souffrant d'obstruction intestinale. Tous les patients présentaient une inflammation intestinale transmurale, caractéristique de la maladie de Crohn (Dalziel, 1989).

La maladie de Crohn a été décrite en 1932 dans « Journal of the American Medical Association » par les Docteurs B. Crohn, L. Ginsberg et G.D. Oppenheimer comme iléite terminale (atteignant l'iléon). L'extension des lésions à d'autres segments du tube digestif a ensuite été rapportée et le nom de maladie de Crohn attribué à cette pathologie.

Quant à la recto-colite ulcéro-hémorragique, le premier cas décrit de RCUH fut reporté par Sir S. Wilks dans « London Medical Times and Gazette» en 1859 suite à l'autopsie d'une jeune femme, Isabella, dont le décès avait été attribué à un empoisonnement (Wilks, 1859). En 1875, Wilks et Moxon furent les premiers à la

présenter comme pathologie non infectieuse (Wilks S, 1875). (2)

3. Epidémiologie

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) ne sont pas des pathologies rares, actuellement le nombre estimé de patients souffrant d'une MICI serait de 2,5 millions en Europe comme en Amérique du Nord. (3-4)

La moyenne d'âge d'apparition de la maladie de Crohn est de 25 ans, celui de la rectocolite hémorragique est de 35 ans. La maladie de Crohn est plus fréquente chez la femme, avec un *sexratio* (F/H) de 1,3, alors que la rectocolite hémorragique est un peu plus fréquente chez l'homme (*sex-ratio* F/H de 0,9). (5)

Leur incidence s'est accrue fortement après la Seconde Guerre mondiale dans les pays occidentaux où elle s'est maintenant stabilisée.

Ces maladies sont par contre en nette augmentation en Europe de l'Est, en Asie et dans les pays en voie de développement. Les variations épidémiologiques des MICI observées dans le temps et dans l'espace suggèrent l'intervention de facteurs de risque environnementaux, mais seuls les rôles du tabac et de l'appendicectomie sont établis.

Actuellement, en Europe occidentale, l'incidence de la maladie de Crohn est comprise entre 2 et 8 /10⁵ habitants et entre 4 et 13 pour la rectocolite hémorragique. En Amérique du Nord, elle est de 6 à 20 pour MC comme pour RCH. (3-4)

Le taux d'incidence et de prévalence au Maghreb serait similaire à ceux de l'Europe du sud.

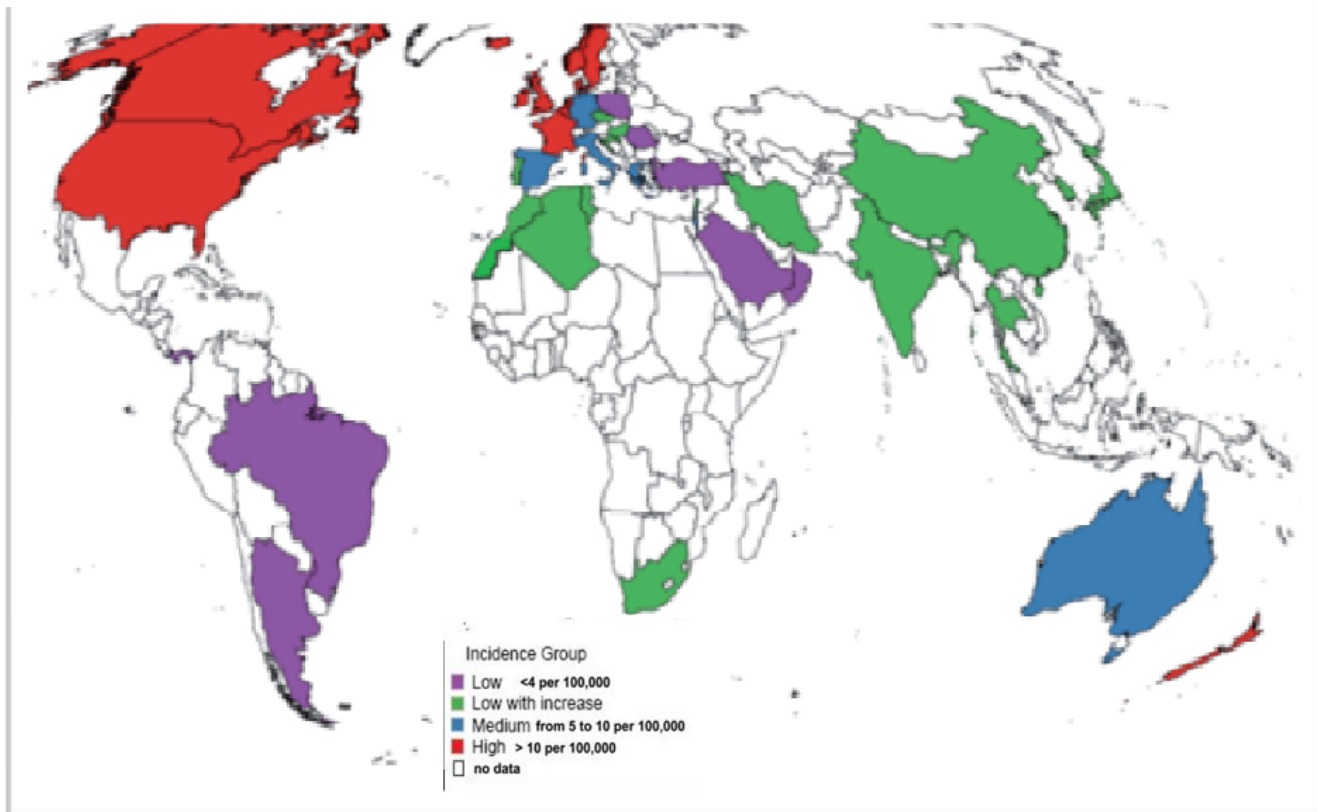


Figure 1 : Représentation de l'incidence des MICI dans le monde (3).

4. Etiopathogénie :

La physiopathologie des MICI reste encore mal connue, faisant intervenir des anomalies de la réponse immune et inflammatoire, des facteurs génétiques et des facteurs d'environnement.

Le mécanisme physiopathologique commun aux MICI repose sur l'inflammation chronique de la muqueuse intestinale. L'activité du système immunitaire intestinal est excessive au cours de ces maladies. Actuellement on pense qu'il y aurait une augmentation de la perméabilité intestinale, permettant l'envahissement de la muqueuse par des agents exogènes, contenus dans la lumière intestinale (du microbiote intestinal). Les cellules immunocompétentes sont ainsi stimulées au contact des agents exogènes, contenus dans la lumière intestinale, et induisent la fabrication accrue de cytokines pro inflammatoires.

Ces médiateurs de l'inflammation seraient à l'origine des dommages

tissulaires observés au niveau de la muqueuse digestive et de la pérennisation de la réaction inflammatoire.

L'étiologie des MICI reste inconnue malgré la démonstration de l'implication de facteurs génétiques et environnementaux (Figure 2).

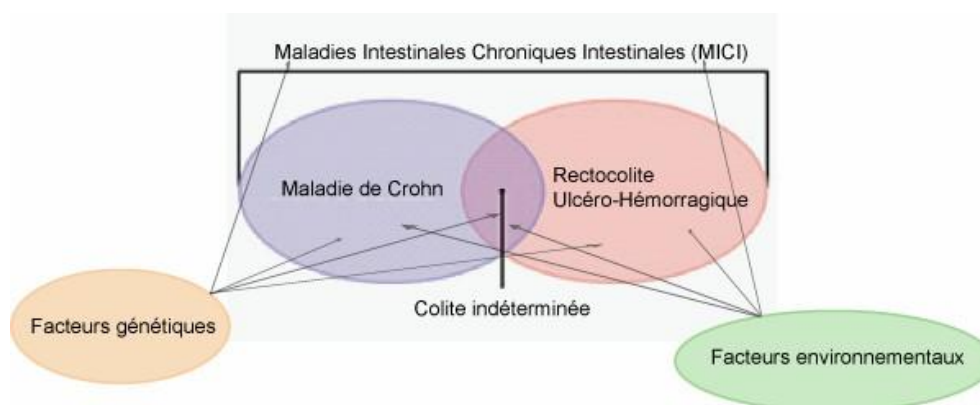


Figure 2. Modèle de la pathogénie des MICI.

➤ Une origine génétique?

L'influence de facteurs génétiques a été établie suite à la mise en évidence d'une agrégation familiale des cas de MICI, le taux de concordance chez des jumeaux monozygotes devrait approcher 100 % et 50 % dans le cas de jumeaux dizygotes. Des taux de concordances de 20 à 50 % ont été mis en évidence dans la maladie de Crohn et de 14 à 19% dans la rectocolite hémorragique chez des jumeaux monozygotes et de 0 à 7% chez des jumeaux dizygotes dans les deux pathologies. Ce pourcentage de concordance implique néanmoins une contribution égale de facteurs environnementaux aux MICI. En effet, une différence d'incidence des MICI est reportée selon l'âge, la région géographique et l'époque.

➤ Facteurs de risque environnementaux dans les MICI

Les MICI sont définies comme maladies complexes, c'est-à-dire ne présentant pas une transmission de type mendélienne (récessive, dominante, liée au chromosome X) et résultant de l'interaction de plusieurs gènes de susceptibilité et

de facteurs environnementaux.

TABLEAU Facteurs de risque environnementaux dans les MICI			
Facteur de risque		MC	RCH
Tabac	Fumeur	+	-
	Ancien fumeur	+	+
	Non fumeur	-	+
Appendicectomie		+ ?	-
Contraceptifs oraux		+	+
Vaccins	Rougeole	0	0
	BCG	0	0
Antibiotiques dans la petite enfance		+ ?	+ ?
Facteurs périnataux	Allaitement	- ?	- ?
	Diarrhées infectieuses	+ ?	+ ?
Stress		+ ?	+ ?
Alimentation	Oméga-6	+	+
	Oméga-3	-	-
Infection	<i>Mycobacterium avium paratuberculosis</i>	+ ?	NE
	<i>Escherichia coli</i> adhérent et invasif	+ ?	
Facteurs socio-économiques	Environnement urbain	+ ?	+ ?
Hygiène		+ ?	+ ?
Faible exposition à la lumière du soleil/vitamine D		+ ?	+ ?
Pollution atmosphérique		+ ?	+ ?

Tableau 1 : Illustre les facteurs de risques environnementaux dans les MICI.

Ces derniers ont largement été étudiés, tels que le tabagisme, la contraception orale, l'appendicectomie, les habitudes alimentaires, le mode de vie et le stress. Cependant, vu les discordances obtenues entre études, seuls quelques uns sont actuellement admis comme facteurs de risque, à savoir le tabagisme et l'appendicectomie (facteurs de risque dans la maladie de Crohn et protecteurs dans la RCH).

Le rôle respectif de ces facteurs génétiques et environnementaux et le *primum movens* de la pathogénie sont encore peu compris.

Différentes théories sont émises quant à l'étiologie de la MC et de la RCH

Selon une première hypothèse, les MICI seraient dues à une réponse immunitaire inappropriée à la flore intestinale normale.

Une autre approche est envisagée par certains auteurs prônant une réponse immunitaire secondaire à une infection spécifique. L'implication de différents pathogènes (*Mycobacterium paratuberculosis*, *Listeria monocytogenes*, *Chlamydia trachomatis*, *Escherichia coli*, Cytomégalovirus, *Saccharomyces cerevisiae*...) est étudiée depuis de nombreuses années. Certains d'entre eux ont été mis en évidence au niveau de la muqueuse intestinale, de granulomes intestinaux (MC) ou de la lamina propria, mais actuellement aucune association claire n'a pu être mise en évidence entre un germe et les MICI.

II Diagnostic :

1. Manifestations cliniques

1-1 Maladie du crohn (MC) :

La symptomatologie dépend de la topographie de la maladie :

- Grêlique: un état subocclusif avec des douleurs abdominales et un météorisme postprandial, un blocage abdominal transitoire qui cède brutalement avec une sensation de gargouillements, des bruits de filtration hydro-aérique et une débâcle diarrhéique réalisant un syndrome de König.

- Colique: diarrhée avec des selles glairo-sanglantes témoigne le plus souvent d'une atteinte recto-sigmoïdienne.

- Rectale: syndrome rectal avec ténesmes, épreintes et faux besoins.

L'association d'une diarrhée, Fissures, abcès, fistules anales, de douleurs de la fosse iliaque droite et d'une altération de l'état général avec fébricule ou fièvre doit conduire chez tout jeune à évoquer une maladie de Crohn. Des lésions anopérinéales associées sont dans ce contexte, très évocatrices. L'existence

d'atteintes extra-digestives en particulier rhumatologiques contribue à étoffer l'hypothèse clinique (6).

Elle évolue par poussées inflammatoires dont l'intensité et la fréquence varient selon les patients (La sévérité de la poussée est évaluée par le score CDAI : Crohn Disease Activity Index) (voir annexe 1).

1-2 La rectocolite hémorragique (RCH)

Les signes cliniques sont:

Le plus souvent des rectorragies, (mais aussi parfois d'émissions de sang associées à des glaires sans selle).

Parfois un syndrome rectal associant ténesme, épreintes et faux besoins .Les douleurs abdominales sont quasi constantes, de type et d'intensité variables. Ce sont des douleurs souvent modérées, de type coliques, précédant l'évacuation de gaz et de selles qui les calme. Il est fréquent que des douleurs nocturnes réveillent le malade.

La gravité des poussées est évaluée sur l'indice de Truelove et Witts. (Annexe 2)

2. Des manifestations extra-intestinales

Les manifestations extradigestives au cours de la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH) sont relativement fréquentes, c'est le cas pour les manifestations rhumatologiques, dermatologiques et oculaires. Si certaines de ces manifestations évoluent parallèlement à la maladie digestive, d'autres évoluent pour leur propre compte.

Parfois, elles peuvent même précéder de plusieurs mois l'apparition des manifestations intestinales posant alors des problèmes diagnostiques (7). (Tableau 2).

Principales manifestations extradiigestives des maladies Inflammatoires chroniques de l'Intestin	
Manifestations extradiigestives	Fréquence de survenue
Articulaires	
Oligo-arthrite périphérique	15-20 %
Sacro-iliite isolée	10 %
Spondylarthrite ankylosante	1-5 %
Cutanés	
Érythème noueux	5-10 %
Aphtes buccaux	5-10 %
<i>Pyoderma gangrenosum</i> et syndrome de Sweet	1-3 %
Oculaires	
Épisclérite ou uvéite antérieure	2-4 %
Sclérite et uvéite postérieures	1 %
Hépatiques	
Anomalies biologiques hépatiques	10-30 %
Cholangite sclérosante primitive	1-5 %
Autres	
Thromboses vasculaires	1-7 %
Amylose	1 %
Pulmonaires	1 %
Pancréatiques	1 %

Tableau 2: Illustre les symptômes extra-intestinaux dans les MICI. (8)

3. Examens complémentaires

Devant une symptomatologie évoquant une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI), des bilans biologiques et d'imagerie et, des explorations endoscopiques et histologiques sont indispensables pour faire le diagnostic de maladie de Crohn, de rectocolite hémorragique.

3-1 Examens biologiques

Un hémogramme: à la recherche d'une anémie, Le dosage du coefficient de saturation de la transferrine et de la ferritinémie permet de rechercher une carence martiale, très fréquente chez les malades atteints de MICI. Elle peut être d'origine

carentielle, inflammatoire ou mixte, d'une hyperleucocytose ou d'une thrombocytose témoignant d'un syndrome inflammatoire;(9)

Un ionogramme sanguin: recherchant une hypokaliémie en cas de diarrhée, une insuffisance rénale fonctionnelle, voire une hypochloronatrémie en cas de vomissements;

Un dosage de la protéine C-réactive (CRP): qui révèle souvent un syndrome inflammatoire. Cependant, une CRP normale n'élimine pas le diagnostic.

La calprotectine représente actuellement le marqueur d'inflammation intestinale de référence. Il doit faire partie du bilan initial et de surveillance des malades atteints de MICI.

Chez un patient qui a une symptomatologie digestive évocatrice mais non typique, le dosage de la calprotectine fécale par la méthode ELISA est un élément d'orientation intéressant. En utilisant un seuil de 50 µg/g, ce dosage biologique permet de distinguer une MICI d'un syndrome de l'intestin irritable avec une sensibilité de 93%(de 83 à 100 %) et une spécificité de 94% (de 60 à 100 %). Au même seuil, chez l'enfant, la sensibilité est, selon les études, de 95 à 100 % et la spécificité de 44 à 93 %(10). La calprotectine fécale permet également d'évaluer l'activité de la maladie avec, à ce même seuil, une sensibilité de 92 % (de 90 à 94 %) et une spécificité de 60 % (de 52 à 67 %). (11)

Le dosage des anticorps anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) et des anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) est de peu d'intérêt diagnostique en pratique clinique courante mais permet dans certains cas difficiles d'aider différencier une rectocolite hémorragique d'une maladie de Crohn.

Chez un patient qui a une diarrhée, la réalisation d'une coproculture avec la recherche des toxines de *Clostridium difficile* est nécessaire et doit être systématique,

même si le patient est connu pour être atteint d'une MICI. Selon le contexte, un examen parasitologique des selles peut être demandé afin d'éliminer une amibiase intestinale.

3-2 Examens radiologiques :

❖ Maladie de crohn :

➤ L'entéro-IRM:

C'est un examen qui s'impose de plus en plus comme l'examen de référence en raison de l'absence d'irradiation et de son très bon contraste tissulaire

Elle est indiquée dans l'exploration de la maladie de Crohn pour évaluer le nombre, la localisation et l'étendue des lésions, pour évaluer le degré d'inflammation de la maladie et pour rechercher des complications, en particulier des abcès. (9)

➤ L'entéro-TDM :

Le consensus de l'European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) recommande l'utilisation de l'entéro-IRM du fait de performances diagnostiques identiques à celles de l'entéro-TDM sans irradiation pour le patient. (9)

➤ L'IRM anopérinéale :

C'est l'examen non invasif de choix pour un bilan exhaustif des lésions anopérinéales. Elle permet de visualiser les trajets fistuleux, de les caractériser et de rechercher des collections associées.

➤ TDM abdomino-pelvienne :

Surtout réalisée en situation d'urgence, pour rechercher une occlusion ou un abcès.

❖ La rectocolite hémorragique :**➤ TDM abdominal :**

Un intérêt majeur dans l'évaluation d'une forme grave (colite aiguë). Elle cherche une complication, telle une colectasie ou une perforation digestive, et évalue l'épaisseur de la paroi colique.

➤ Colo-TDM :

Utile pour rechercher une microrectie/microcolie.

➤ L'échographie :

Elle permet une analyse de la paroi et de l'environnement péri-intestinal. Dans le contexte des MICI, un épaissement pariétal supérieur à 3 mm est considéré comme pathologique.

L'échographie de contraste, qui associe à l'échographie conventionnelle une injection intraveineuse d'un agent spécifique de contraste (microbulles d'un diamètre moyen de 3 μm), permet une étude dynamique de la vascularisation organique ou lésionnelle et est également très prometteuse dans le domaine des MICI.

3-3 Examens endoscopiques :

Il existe une différence morphologique entre la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique.

Au cours de la maladie de Crohn, les lésions sont souvent discontinues, l'atteinte rectale est possible mais pas constante; en revanche, l'atteinte iléale est présente dans plus de 50 % des cas. On note souvent la présence de sténoses segmentaires, De fistules, et plus de 50 % des malades ont des lésions anopérinéales.

À l'inverse, au cours de la rectocolite hémorragique, les lésions sont continues,

d'un seul tenant, et débutent presque constamment au niveau du rectum; il n'y a jamais d'atteinte iléale, rarement des sténoses et des fistules, et les lésions anopérinéales sont exceptionnelles. (Tableaux 3,4)

Classification de Montréal de la maladie de Crohn		
Critère	Montréal	
Âge au diagnostic (A)	< 17 ans	A1
	17-40 ans	A2
	≥ 40 ans	A3
Localisation (L)	In	L1
	Côlon uniquement	L2
	Iléon et côlon	L3
	Tube digestif haut*	L4
Évolution (B)	Inflammatoire	B1
	Sténosante	B2
	Fistulisante	B3
Maladie périnéale		p

* au-dessus de l'angle de Treitz

Tableau 3. Classifications de Montréal pour la MC. (13)

TABLEAU 4 Classification de Montréal de la rectocolite hémorragique		
Critère	Montréal	
Étendue (E)	Limitée au rectum	E1
	Limitée à la partie distale du côlon	E2
	Au-delà de l'angle gauche	E3
Sévérité (S)	Faible : ≤ 4 selles par jour avec des signes minimes d'atteinte systémique et marqueurs de l'inflammation normaux	S1
	Modérée : > 4 selles par jour avec des signes minimes d'atteinte systémique	S2
	Sévère : ≥ 6 selles par jour, pouls ≥ 90 batt/min, température ≥ 37,5 °C, hémoglobine < 10,5 g/dL et VS ≥ 30 mm à 1heure	S3

Tableau 4. Classifications de Montréal pour la RCUH. (13)

➤ **Iléo-coloscopie :**

L'iléo-coloscopie est l'examen de référence au cours des MICI. Elle permet une caractérisation précise des lésions et la réalisation de biopsies per endoscopiques très utiles au diagnostic.

Au cours de la maladie de Crohn, les lésions élémentaires sont polymorphes. Les plus caractéristiques sont les ulcérations (L'ulcération aphtoïde est typique de la maladie de Crohn, elle mesure 2 à 3 mm, est plate ou légèrement surélevée, de couleur blanchâtre, en règle générale entourée d'un halo érythémateux).

Il existe également des ulcérations plus grandes, superficielles ou creusantes, tapissées d'un enduit blanchâtre en nombre et en taille variables, arrondies ou longitudinales, parfois en rail ou en « carte de géographie », souvent entourées d'une muqueuse saine, parfois confluentes.

Les autres lésions de la maladie de Crohn comportent des plages d'érythème, des zones boursoufflées, des plages en relief et des zones cicatricielles blanchâtres.

Les sténoses, ulcérées ou non, sont fréquentes au niveau de l'intestin grêle et de la valvule de Bauhin. Enfin, des pseudo-polypes peuvent apparaître en cours d'évolution.

L'évaluation endoscopique d'une maladie de Crohn doit être quantifiée à l'aide d'un score : le *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI). (Annexe 1)

Au cours de la rectocolite hémorragique, l'aspect endoscopique est différent. Les lésions sont continues et touchent en général l'intégralité de la paroi sans intervalle de muqueuse saine.

Les lésions élémentaires comprennent les érosions ou les ulcérations superficielles ou plus profondes les saignements. L'érythème et l'aspect granité de la muqueuse participent également au tableau sémiologique. Comme dans la maladie de Crohn, une quantification des lésions à l'aide d'un score est nécessaire. L'*Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity* (UCEIS) a fait l'objet d'une validation récente et doit être utilisé en routine. (14) (annexe 2)

➤ **Oesogastroduodénoscopie :**

Doit être réalisée systématiquement au cours du bilan d'une maladie de Crohn suspectée ou diagnostiquée. Elle permet de mettre en évidence des lésions macroscopiques de l'œsophage, de l'estomac et/ou du duodénum, et de pratiquer des biopsies qui peuvent retrouver un granulome ou une gastrite focale, très évocateurs de la maladie de Crohn.

➤ **Vidéo-capsule endoscopique :**

La vidéo-capsule de l'intestin grêle est utile dans le bilan d'une maladie de Crohn. De nombreuses études ont montré sa capacité à détecter de petites lésions

de l'intestin grêle qui passées inaperçues à l'entéro-IRM. (15)

3-4 Examen histologique :

Aucune lésion anatomopathologique n'est pathognomonique de la maladie de Crohn ou de la rectocolite hémorragique. Les données anatomopathologiques doivent être interprétées en fonction de l'ensemble du tableau anatomo-clinique.

Lennard-Jones(13) a proposé des critères diagnostiques pour la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. (tableau5)

Principales lésions anatomopathologiques observées au cours de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique	
Maladie de Crohn	Rectocolite hémorragique
Lésions focales	Lésions diffuses
Lésions hétérogènes	Lésions homogènes
Abcès cryptiques possibles en foyers	Abcès cryptiques nombreux +++
Granulomes épithélioïdes typiques (30 %) +++	Pas de granulomes
Mucosécrétion conservée	Réduction fréquente de la mucosécrétion +++
Amas lymphoïde basal rare	Amas lymphoïde basal fréquent

Tableau 5 : Les principales lésions histologiques de MICI. (16)

4. Diagnostic différentiel des MICI:

Les symptômes et les arguments morphologiques et histologiques sont souvent assez évocateurs des MICI et permettent en général de suspecter ce diagnostic.

Un certain nombre de diagnostics différentiels doivent cependant être évoqués, ils sont représentés dans le tableau (8).

Principaux diagnostics différentiels à évoquer devant une atteinte iléale ou une rectocolique d'allure inflammatoire			
Topographie de l'atteinte	Diagnostic différentiel	Contexte	Diagnostic
Rectite isolée	<i>Chlamydia trachomatis</i>	Pratiques sexuelles à risque	Prélèvement local sur écouvillonnage
	Cytomégalovirus	Ulcération isolée ou plus diffuse, immunodépression	PCR en temps réel sur biopsies
	Herpès	Syndrome rectal intense ± douleurs ou lésions anales Signes généraux, urinaires, névralgie sacrée Adénopathies inguinales	Histologie, prélèvements spécifiques
	Ulcère solitaire du rectum	Ulcération située à la face antérieure du bas rectum chez un patient ayant une dyschésie ancienne, douleurs anorectales, rectorragies	Contexte, clinique
Atteinte colique	Rectite radique	Rectorragies, proctalgies, signes urinaires souvent associés	Antécédent de radiothérapie, télangiectasies en endoscopie
	Ulcération traumatique	Douleurs, rectorragies, contexte traumatique	Anamnèse, aspect endoscopique
	Ulcération médicamenteuse	Douleurs, rectorragies, prise récente de suppositoire	Anamnèse, délai entre la prise du suppositoire et les symptômes
	Colite amibienne	Retour de pays d'endémie	Examen parasitologique des selles
	Colite à <i>Clostridium difficile</i>	Prise d'antibiotiques, contexte épidémique (malade hospitalisé)	Coproculture avec recherche de toxines de <i>Clostridium difficile</i>
	Colite infectieuse diverse	Contexte épidémique	Coproculture, histologie
	Colite ischémique	Terrain vasculaire, prise d'AINS	Aspect endoscopique et histologique évocateur
Atteinte iléale	Tuberculose	Patient vivant en pays d'endémie, immunodépression	Granulome tuberculeux à l'histologie, QuantiFERON positif
	Yersiniose	Ingestion de porc insuffisamment cuit dans les 14 jours précédant le début de l'infection	Culture de la bactérie à partir des selles et/ou des biopsies muqueuses iléales
	Lymphome/cancer	Altération de l'état général, fièvre, asthénie, adénopathies, autres localisations	Histologie
	Autres maladies inflammatoires chroniques : maladie de Behçet, vascularites, granulomatoses chroniques	Atteintes extradiigestives évocatrices	Faisceau d'arguments cliniques, biologiques, morphologiques et histologiques

Tableau 6: les principaux diagnostics différentiels à évoquer devant les MICI. (8)

5. Complications :

5-1 Complications locales :

➤ Occlusions : (figure 3)

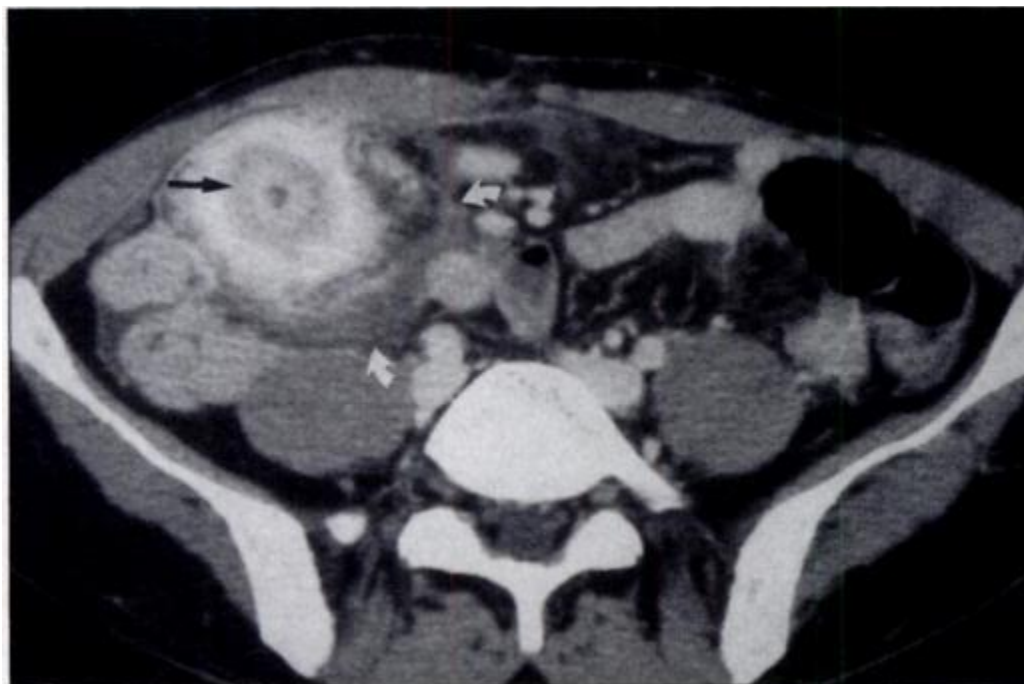


Figure 3: TDM C+ de l'iléon terminal ; montre un rehaussement de la muqueuse et musculuse-séreuse. La stratification murale est présente comme œdémateuse, sous-muqueuse épaissie de faible atténuation (flèche droite) par rapport à d'autres couches de la paroi intestinale, produisant le signe cible. La graisse périnatale est également marquée inflammatoire (flèches courbées). (17).

➤ **Fistules digestives :**

Elles surviennent chez 20 à 40 % des malades atteints d'une maladie de Crohn(18) et peuvent être entéro-cutanées, entéro- entériques, entéro-coliques, entéro vésicales ou recto-vaginales.

L'évolution peut se faire vers l'abcédation et inversement. Il est utile de rappeler que la présence de ces fistules écarte formellement une RCUH (19).

➤ **Abcès et fistules anales:**

Les abcès intra-abdominaux et les fistules sont des complications particulières à la maladie de Crohn. Elles sont la conséquence de l'évolution en profondeur des ulcérations intestinales qui s'étendent à toute l'épaisseur de la paroi de l'intestin. Elles réalisent donc une véritable perforation mais celle-ci est circonscrite par les tissus adjacents qui se défendent par une réaction inflammatoire (20).

➤ **Phlegmons**

➤ **Hémorragies,**

➤ **Les perforations,**

➤ **Les mégacôlons toxiques.**

5-2 Complications générales

➤ **Cancer colorectal :**

Le risque est augmenté surtout en cas d'atteinte colique étendue et d'évolution prolongée de la maladie.

➤ **Cancers cutanés :**

Les cancers non mélanocytaires de la peau (basocellulaires et épidermoïdes) ne menacent pas le plus souvent le pronostic vital. Leur risque n'est pas accru de façon certain par les MICI elles-mêmes et les anti-TNF, mais l'est de façon franche et peut-être définitive par l'azathioprine.

Les mélanomes sont des cancers plus rares; leur risqué semble modérément accru par les MICI elles-mêmes et par les anti-TNF.

➤ **Syndrome de malabsorption,**

➤ **Dénutrition,**

- **Lithiases biliaires ou rénales (6)**
- **Autres complications**

Le plus souvent, les manifestations dermatologiques et ophtalmologiques, L'ostéoporose précoce et sévère.TVP ou l'embolie pulmonaire, dépression ...

III Traitements :

1. Définition :

Le traitement des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI), dont les deux principales entités sont la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, a profondément évolué.

Le traitement des MICI et le maintien de la rémission sur la période la plus longue possible. Le traitement est utilisé soit pour contenir un épisode aigu afin d'obtenir une rémission de la pathologie (traitement d'attaque), soit pour maintenir une période de rémission la plus longue possible (traitement d'entretien).

Les traitements utilisés pour la prise en charge des MICI dépendent de la pathologie à traiter, de la localisation des lésions, de l'évolution de la maladie, ainsi que de la sévérité et de l'étendue des lésions. D'une manière générale, les stratégies thérapeutiques sont similaires dans la MC et dans la RCUH, et font appel aux mêmes médicaments. Cependant, la réponse au traitement médical est plus faible pour la MC comparativement à la RCUH, induisant un recours plus fréquent à la chirurgie pour les patients porteurs de MC. De même, la chirurgie peut être curative dans la RCUH, alors qu'elle ne sera que palliative pour la MC.

Suite au diagnostic de MC ou de RCUH, un traitement médical est proposé d'emblée. En fonction de la sévérité des lésions, deux types de stratégies médicales peuvent être proposés:

- Une stratégie ascendante, appelée *step up* par les Anglo-Saxons, qui présente

une stratégie de prescription des traitements, du moins « agressifs» au plus «agressifs» (récents, marge thérapeutique, rapport bénéfice/risque ...).

Les dérivés salicylés sont utilisés en première ligne. S'ils s'avèrent inefficaces ou partiellement efficaces, la prescription concomitante de glucocorticoïdes sera justifiée. Toujours selon la même approche thérapeutique, les immunosuppresseurs tels que l'azathioprine seront réservés aux patients corticorésistants ou corticodépendants. Enfin, les cas de MICI résistants à un traitement par immunosuppresseur aux posologies recommandées, peuvent être pris en charge par un médicament anti-TNF α . Les autorisations de mise sur le marché (AMM) des médicaments anti-TNF α ont été obtenues dans le cadre d'une prise en charge *step-up*.

Actuellement, la stratégie thérapeutique *step-up*, reste la prise en charge recommandée dans les MICI, par l'ensemble consensus thérapeutiques internationaux.

A l'inverse, la stratégie *top-down* consiste à prescrire d'emblée, un traitement «agressif», dans le but d'obtenir une cicatrisation rapide de la muqueuse digestive. Dans cette stratégie, les immunosuppresseurs et les anti-TFN interviennent en première ligne. (21)

Dans cette optique, en 2006, l'Afssaps a rappelé la mise en évidence des cas de lymphomes hépatospléniques observés chez de jeunes patients atteints de MC traités de façon concomitante par thiopurine et anti-TNF α . De même, les risques d'infections, de maladies opportunistes et de réactivations virales sont multipliés lors de l'association de médicaments immunosuppresseurs.

2. Traitement médical :

Le traitement médical des MICI est basé sur les médicaments et les différents

types de nutrition. Il existe un large éventail de médicaments utilisés dans le traitement des MICI, regroupés en plusieurs classes thérapeutiques. On distingue les anti-inflammatoires, les immunosuppresseurs et les antibiotiques.

2-1 Dérivés salicylés :

Les anti-inflammatoires utilisés dans le traitement des MICI sont des dérivés de l'acide-5-aminosalicylique (5-ASA ou mésalazine). Les dérivés salicylés représentent la première ligne de traitement dans la stratégie *step-up*. Les principaux médicaments utilisés sont, soit le 5-ASA (Pentasa®, Rowasa®, Fivasa®), soit des dérivés : dimères (Dipentum®) ou hétéromères (Salazopyrine®).

Les dérivés salicylés ont une indication dans les formes légères à modérées de MC et de RCUH, avec une efficacité supérieure dans la RCUH par rapport à la MC. L'efficacité des 5-ASA reste très modeste dans la MC (22), mise à part dans le traitement de la MC à localisation colique avec un traitement à posologie importante.

➤ **La Sulfasalazine (Salazopyrine 500 mg comprimés gastrorésistants):**

La sulfasalazine est utilisée dans la RCUH et dans la MC à localisation colique en traitement d'attaque des poussées et de prévention des rechutes. Les posologies conseillées sont de 2 g/j en traitement d'entretien et peuvent varier de 4 à 6 g/j pendant un à deux mois en traitement d'induction, ce qui nécessite la prise de 8 à 12 comprimés par jour. Les comprimés peuvent être pris indifféremment avant, pendant, après ou entre les repas et en prise régulièrement espacées (aux trois repas).

➤ **L'olsalazine (Dipentum 250 mg gélules; Dipentum 500 mg comprimés):**

La fréquence d'apparition importante d'effets indésirables observée sous sulfasalazine, a motivé la création d'un dimère de 5-ASA, l'olsalazine. *Dipentum*

possède une AMM uniquement dans le traitement d'attaque et d'entretien de la RCUH.

- **La mésalazine ou 5-ASA (Pentasa; Rowasa Fisava).**
- **Le 4-ASA (Quadrasa 2 g poudre pour solution rectale).**

*Principaux effets indésirables

La tolérance de la mésalazine est supérieure à celle de la sulfasalazine. Cependant des tableaux d'hypersensibilité avec des symptômes tels que fièvre, céphalées, frissons, arthralgies, myalgies, prurit cutané, peuvent être observés lors de l'introduction des dérivés salicylés et sont une contre indication à toute réintroduction: que ce soit des formes *per os* ou des formes locales de dérivés salicylés .Une augmentation des transaminases peut être parfois observée et de rares cas d'hépatites ont été rapportés.

2-2 Glucocorticoïdes :

Les glucocorticoïdes constituent une arme thérapeutique puissante dans le traitement de poussées modérées à sévères de MICI. Les molécules employées et leurs présentations galéniques sont nombreuses. Les voies locales et orales sont généralement réservées aux traitements d'attaque des poussées modérées. La forme parentérale (IM ou IV) est souvent un recours en cas de poussées sévères.

Les glucocorticoïdes exercent leur action anti-inflammatoire au niveau de différentes cellules cibles:

- Au niveau des macrophages et des polynucléaires, ils réduisent la synthèse des principales cytokines (TNF α , IL13, IL6, IL8, IL4, ILS, 1L12, IL18, GM-CSF) et des cytokines pro inflammatoires. Ils inhibent également la migration des polynucléaires vers les sites inflammatoires et limitent leur apoptose. Ce phénomène empêchant la pérennisation de l'inflammation.

- Au niveau des lymphocytes T, les corticoïdes favorisent leur apoptose et leur redistribution dans d'autres compartiments lymphoïdes. Au cours de la réaction immunitaire, les corticoïdes sont également capables de réduire la prolifération lymphocytaire induite par les antigènes(23).Enfin, les corticoïdes semblent avoir une action plus faible sur les lymphocytes B par rapport aux lymphocytes T. (24)

➤ **Corticoïdes à effet systémique**

La prednisolone (Solupred®) et la prednisone (Cortancyl®) sont les corticoïdes administrés par voie orale les plus employés dans le traitement des MICI. Classiquement, la posologie de 1 mg/kg/j est utilisée en traitement d'attaque des poussées modérées à sévères, permettant d'obtenir plus de 90% de rémissions cliniques à partir de la septième semaine de traitement (24).En l'absence d'amélioration des symptômes en trois à quatre semaines ou de rémission clinique en sept semaines, la poussée est dite corticorésistante. La corticorésistance survient dans 8 % des cas et justifie un traitement par voie parentérale (24). L'administration de bétaméthasone (Célestène®) par voie intramusculaire est alors une alternative possible.

Dans les poussées les plus sévères, la corticothérapie représente le traitement médical intensif de première ligne. La dose administrée est de 1 mg/kg/j de méthylprednisolone (Solumédrol®) pendant quelques jours, éventuellement associée à des lavements de prednisolone (40 mg/j de Solupred dans 100 ml de sérum physiologique) en cas d'atteinte distale(21).A l'issue de ce traitement, une évaluation de la réponse au traitement permet d'envisager la poursuite du traitement médical ou le changement de stratégie thérapeutique .L'intensification du traitement médical avec l'emploi d'un anti-TNF (pour une MC ou une RCUH) ou le recours à la ciclosporine IV dans le cas d'une RCUH sévère, peut être discutée en cas

d'amélioration non franche sous corticothérapie par voie parentérale. La chirurgie n'est indiquée qu'après échec du traitement médical ou en cas de complications (perforation, colectasie grave, etc.)

L'arrêt de la corticothérapie doit être progressif avec une décroissance des doses sur plusieurs semaines. Généralement la décroissance des corticoïdes s'opère selon le schéma suivant : diminution de 10 mg par semaine de la posologie de départ (en équivalent prednisolone) jusqu'au palier de 30 mg/jour, puis décroissance de 5 mg/semaine. Une corticodépendance survient dans 15 à 20 % des cas lors de la décroissance des doses (24). La posologie de l'avant-dernier palier doit être reprise puis, une fois la rémission à nouveau obtenue, la diminution des doses sera envisagée plus progressivement avec rallongement de la durée des paliers et/ou paliers plus resserrés. La situation de corticodépendance justifie l'utilisation d'immunosuppresseurs, avec en première intention l'azathioprine.

Le risque d'insuffisance surrénalienne à l'arrêt d'une corticothérapie prolongée nécessite une supplémentation temporaire par hydrocortisone (20 mg/jour en général). Un test au synacthène ou une cortisolémie à jeun à 8 heures devront ensuite être réalisés. Ces tests permettent de déterminer une reprise de l'activité des glandes surrénales, permettant l'arrêt de la supplémentation en hydrocortisone. Le test au synacthène est réalisé surtout en cas de corticothérapie prolongée, sinon on peut faire juste une cortisolémie à jeun à 8 heures. La corticothérapie, quelle que soit sa forme ou sa voie d'administration, n'est pas indiquée dans le traitement d'entretien des MICI. La période de rémission de la pathologie, obtenue grâce aux corticoïdes, reste habituellement brève, et nécessite l'instauration précoce d'un traitement d'entretien afin de maintenir la rémission de la pathologie.

➤ **Corticoïdes topiques :**

Dans les formes rectales ou recto-sigmoïdiennes, le traitement local par les corticoïdes sera indiqué en cas de résistance ou d'intolérance aux suppositoires ou aux lavements de dérivés salicylés. Dans les formes en poussée plus étendues, la corticothérapie orale pourra être associée à un traitement local.

Les corticoïdes employés par voie basse sont: la bétaméthasone (Betnesol, soluté rectal), l'acétate d'hydrocortisone (*Colofoam, mousse rectale*) et la prednisolone (*Solupred comprimés effervescents*), 20 à 80 mg/j dissous dans 100 ml de sérum physiologique et administré sous forme de lavement.

Leurs effets indésirables sont essentiellement locaux, comme pour les formes locales de dérivés salicylés. Lorsque la muqueuse est très inflammatoire, les corticoïdes locaux bénéficient d'une absorption forte et le passage systémique devient conséquent, c'est pourquoi des cas d'insuffisance surrénalienne aiguë ont été décrits suite à leur interruption brutale. (24)

➤ **Corticoïdes à action locale :**

Le budésonide (*Entocort®*) est un glucocorticoïde ayant une indication dans le traitement de la MC. Le budésonide, administré par voie orale, est formulé sous forme de micro-granules gastrorésistants à délitement à pH 5,5, ayant une libération contrôlée au niveau iléo-caecale. Cette formulation est adaptée au traitement des poussées d'intensité légère à modérée des formes iléo-coliques droites de la MC.

La posologie recommandée est de 9 mg/j pendant huit semaines suivi d'une décroissance progressive de 3 mg/mois jusqu'à l'arrêt du traitement.

L'action du budésonide est essentiellement locale, car la molécule subit une métabolisation importante en composés inactifs au niveau hépatique. Cette

pharmacologie limite les effets indésirables classiquement retrouvés lors de la corticothérapie générale, ce qui permet d'envisager ce traitement sans surveillance biologique particulière.

*Principaux effets indésirables et précautions d'emploi des glucocorticoïdes:

L'utilisation des glucocorticoïdes dans le traitement des MICI est limitée par leurs effets indésirables, d'autant plus fréquents que le traitement est maintenu longtemps et à des posologies élevées. Certains effets indésirables morphologiques sont gênants et difficiles à vivre par les patients (prise de poids, faciès lunaire, nuque de bison, hypertrichose, acné, vergetures, retard de cicatrisation...). Ces effets indésirables sont dus à une stimulation de l'appétit, une redistribution et une accumulation des graisses. Ces modifications sont réversibles en quelques semaines ou mois à l'arrêt du traitement. Certains effets indésirables des corticoïdes vont se manifester sur des terrains prédisposés : l'hyperglycémie pouvant entraîner un diabète chez le sujet obèse ou prédisposé au diabète ; la rétention hydro-sodée responsable d'une hypertension artérielle. La prise de corticoïdes peut entraîner ou révéler des troubles psychiques, tels que la nervosité, l'insomnie, l'euphorie et la boulimie ainsi que très rarement des délires et hallucinations, généralement réversibles à l'arrêt du traitement.

Les corticoïdes pouvant être responsables de complications oculaires (cataracte ou glaucome), un examen ophtalmologique doit être réalisé avant le traitement puis régulièrement en cas de traitement prolongé. Enfin, une déminéralisation osseuse corti-induite est fréquemment observé au cours des MICI, celle-ci étant favorisée par la maladie elle-même .La recherche d'une éventuelle ostéopénie ou ostéoporose par densitométrie osseuse permettra de prévenir et de traiter précocement la perte osseuse. Chez l'enfant, la corticothérapie peut entraîner

un retard de croissance ou de maturation de l'os.

2-3 Immunosuppresseurs:

Les immunosuppresseurs occupent aujourd'hui une place importante dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). On estime à près de 50% le pourcentage de patients traités par ces agents. L'azathioprine et la 6-mercaptopurine sont des traitements efficaces pour prévenir les rechutes de la maladie de Crohn (MC). Dans la rectocolite ulcéro-hémorragique (RCUH), l'efficacité des salicylés, établie depuis les essais thérapeutiques des années 60, n'a pas été démentie. Toutefois, en cas d'échec de ces traitements, les immunosuppresseurs sont venus empiéter sur les indications classiques de la chirurgie, l'enthousiasme pour l'anastomose iléo-anale (AIA) s'étant émoussée depuis la publication des résultats à long terme de cette intervention.

2-3-1 Les différents agents immunosuppresseurs

➤ **Azathioprine et 6-mercaptopurine :**

Efficacité. L'effet bénéfique de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine dans la MC a été montré par des essais contrôlés dans différentes situations : a) dans les formes chroniques actives, pour diminuer les symptômes et permettre un sevrage en corticoïdes ; b) dans les poussées plus banales pour faciliter le sevrage des corticoïdes ; c) chez des malades en rémission, généralement obtenue avec l'azathioprine, pour éviter la rechute (25). Bien qu'aucune de ces études n'échappe à des critiques méthodologiques, l'efficacité de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine a été confirmée par la méta-analyse des différents essais (25) et par plusieurs séries rétrospectives regroupant de nombreux patients. Le pourcentage de succès (défini par la rémission clinique et le sevrage en corticoïdes), était compris entre 41% et 96% après un an. Un chiffre plus bas est sans doute plus réaliste si l'on

prend en compte les échecs (30 à 40%) et les intolérances au traitement (10 à 20%). De plus, des études plus récentes, notamment comparatives aux anti-TNF, et utilisant des critères stricts pour la définition de la rémission ont montré des taux plus bas, compris entre 20 et 30% à un an [26]. En particulier, dans l'étude SONIC, comparant azathioprine, infliximab et azathioprine+infliximab, la cicatrisation muqueuse complète à 6 mois n'était obtenue que dans 16% des cas, contre 30% sous infliximab et 44% avec le traitement combiné. Des résultats similaires ont été obtenus dans la RCUH dans l'étude SUCCESS. L'effet des purines est retardé de quelques mois et il est souvent nécessaire de maintenir la corticothérapie durant cette phase. Sur le plan pharmacologique, des taux satisfaisants des métabolites actifs sont obtenus en 12 mois ; en pratique, il faut cependant attendre au moins 3 mois, avant d'affirmer l'échec du traitement, sous réserve que la posologie soit adéquate. L'utilisation d'une dose de charge d'azathioprine par voie intra-veineuse (1800 mg d'azathioprine, en perfusion continue pendant 36 heures) a été proposée pour réduire ce délai : un essai contrôlé n'a pas confirmé l'intérêt de ce mode d'administration. La rémission obtenue et le traitement maintenu, le taux de rechute est de 5 à 10% par an(27)]. Ces chiffres font de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine un traitement très efficace pour obtenir une rémission soutenue de la MC, pratiquement à égalité avec la chirurgie. L'efficacité de l'azathioprine et de la 6-mercaptopurine dans la RCUH est moins bien étayée : les essais contrôlés sont souvent anciens et de qualité méthodologique insuffisante. Néanmoins, deux études récentes, plusieurs séries rétrospectives et une méta-analyse dans des formes chroniques actives montrent des résultats comparables à ceux obtenus dans la MC (28).

Posologie. L'azathioprine (Imurel TM) est prescrit à la posologie de 2 à 2,5

mg/Kg/j, des posologies plus faibles étant moins efficaces. La 6-mercaptopurine (Purinethol™), son métabolite est utilisé à une posologie moindre (1-1,5 mg/Kg/j), l'équivalence avec l'azathioprine étant obtenue en multipliant la posologie de 6-mercaptopurine par 1,8. A posologie équivalente, ces deux molécules semblent avoir une efficacité équivalente.

Echec de l'azathioprine/6-mercaptopurine. Avant de conclure à l'échec du traitement, il faut s'assurer que le traitement a été pris régulièrement, à une posologie adaptée, pendant au moins 3 mois. L'absence de diminution franche du nombre de leucocytes ou d'une macrocytose au terme de cette période peut témoigner d'une posologie insuffisante et incite, en cas d'échec, à augmenter la posologie de 2,5 à 3 mg/Kg. Le dosage des nucléotides 6-thioguaniniques (6-TGN) est aujourd'hui accessible dans de nombreux laboratoires et peut être utilisée, notamment pour s'assurer de la bonne prise du médicament. Une corrélation entre un taux de 6-TGN supérieur à 250 unités et l'efficacité clinique a été rapportée dans plusieurs travaux (29) ; ce dosage pourrait donc encore être recommandé pour ajuster la posologie. Néanmoins, un essai contrôlé comparant une dose standard du médicament à une adaptation basée sur les 6-TGN n'a pas montré de supériorité de cette dernière stratégie et ce dosage semble avant tout utile en cas d'échec, avant d'abandonner le traitement ; un travail récent indique qu'en l'absence de réponse clinique, les chances de réponses à une augmentation de posologie sont nulles si un taux de 6-TGN supérieur à 400 unités a été atteint. Des petites séries monocentriques suggèrent la possibilité d'optimiser la métabolisation de ces drogues par un co-traitement par allopurinol. Cette association est classiquement contre-indiquée car elle accroît nettement le risque de myélosuppression. Néanmoins, chez des patients formant peu de 6-TGN mais des quantités

importantes de métabolites 6-méthylmercaptopurine, l'adjonction de petites doses d'allopurinol en même temps que la réduction de moitié de la dose de purine, permet d'améliorer ce profil avec augmentation des 6-TGN, diminution des 6-MMP et amélioration de la tolérance et de la réponse clinique.

Durée du traitement. L'azathioprine et la 6-mercaptopurine n'ont qu'un effet suspensif, les malades rechutant à l'arrêt du médicament (27). Une étude rétrospective avait montré que les patients mis en rémission prolongée, pendant 4 ans ou plus, et qui interrompaient leur traitement avaient un taux de rechute faible, similaire à celui des malades le poursuivant (27). Un essai contrôlé du GETAID n'a pas confirmé ces données. Les patients inclus dans cet essai (n=83) étaient tous en rémission depuis au moins 42 mois, sans corticoïde ou avec de faibles doses (<10 mg/j de prednisone). Ils étaient randomisés dans deux bras, l'un poursuivant le traitement par azathioprine de façon inchangée, l'autre recevant un placebo pendant 18 mois. Les pourcentages de rechute étaient respectivement de 21% et 8%, ce résultat ne permettant pas de retenir statistiquement l'équivalence des deux groupes de traitement. Compte tenu du taux relativement faible de rechute dans le groupe placebo, la décision d'interrompre le traitement peut toutefois être discutée avec le patient au terme de 4 ans de rémission complète. Dans cette discussion doivent intervenir : a) le risque de rechute, indiqué par cet essai, b) l'enjeu de celle-ci, qui intègre à la fois les difficultés passées à obtenir la rémission et les risques potentiels encourus à déstabiliser à nouveau la maladie (risque de résection intestinale étendue, de proctectomie,...), c) les risques à long terme du traitement, notamment en matière d'affection néoplasique (voir ci-dessous). Les patients inclus dans l'essai du GETAID ont fait l'objet d'un suivi prolongé qui a confirmé un taux élevé de rechute à plus long terme (plus de 60%, 5 ans après l'arrêt du traitement).

Deux points méritent toutefois d'être soulignés : tout d'abord, le risque de rechute était significativement plus faible dans un sous groupe de patients caractérisés par une concentration plus basse de CRP et de leucocytes ainsi qu'un niveau plus élevé d'hémoglobine ; ensuite, l'efficacité d'un nouveau traitement par l'azathioprine chez les patients ayant rechuté à l'arrêt de ce traitement pour une autre raison que l'échec reste voisine de 80%. Dans la rectocolite ulcéro-hémorragique une étude italienne indique un taux de rechute similaire à celui observé dans la maladie de Crohn, approchant 2/3 des patients sur 5 ans. Les facteurs prédictifs de rechute étaient l'absence de rémission soutenue sous azathioprine, un traitement de plus courte durée et une pancolite.

- ***Toxicité et surveillance.***

Intolérance : Un petit nombre de malades (5 à 15%) présente des réactions d'intolérance (éruptions, troubles digestifs, céphalées, fièvre, myalgie, arthralgie,...) qui surviennent presque toujours durant le premier mois. En cas de pancréatite aiguë bien documentée, il est inutile de tenter une réintroduction du médicament ou d'utiliser la 6-mercaptopurine, la rechute étant constante. Dans les autres cas, compte tenu de l'importance d'affirmer avec certitude l'impossibilité du traitement, il peut être licite de tenter une réintroduction en milieu hospitalier. On peut aussi essayer de substituer à l'azathioprine la 6-mercaptopurine : dans une expérience de l'hôpital St-Louis à Paris, cette tentative était couronnée de succès dans plus d'un cas sur deux, en dehors des cas de pancréatite. Ceci a encore été récemment confirmé pour l'altération des tests hépatiques dans une étude Espagnole, dans laquelle près de 9 patients sur dix qui avaient présenté une altération précoce des tests hépatiques de type cytolytique, cholestatique ou mixte sous azathioprine ont pu tolérer la 6-mercaptopurine.

Myélosuppression : Une surveillance rapprochée de l'hémogramme durant le premier mois (tous les 7 jours) est nécessaire pour détecter une cytopénie précoce et sévère, souvent due à un exceptionnel déficit complet en thiopurine méthyltransférase (TPMT ; 0,3% de la population pour la forme homozygote), qui présente un risque de pancytopénie précoce sévère. Une diminution progressive des leucocytes, atteignant en moyenne 50% du taux des polynucléaires et des lymphocytes est observée au cours de la première année de traitement, puis les taux se stabilisent. En cas de diminution rapide des leucocytes ou des plaquettes durant le ou les premiers mois, une forme hétérozygote du déficit en TPMT doit être suspectée (elle est présente chez 11% de la population) et peut être confirmée par une mesure de l'activité enzymatique ou l'étude de son génotype. Certains auteurs ont préconisé de faire systématiquement ces mesures avant de débiter le traitement. Une étude récente des Pays-bas confirme la diminution très significative d'accident hématologique chez les sujets présentant des mutations du gène TPMT lorsque celles-ci étaient systématiquement recherchées. Par contre, compte tenu de la rareté de ces mutations, la fréquence des accidents dans la population globale n'était pas modifiée, confirmant que l'absence de déficit en TPMT ne met pas à l'abri d'un accident hématologique sévère. En cas de déficit partiel, un ajustement de la posologie peut être suffisant, à la condition d'une surveillance très stricte. Même en l'absence de déficit enzymatique, des accidents sévères tardifs restent possibles justifiant une surveillance régulière (tous les mois puis tous les 3 mois) tout au long du traitement, même si elle est souvent difficile à maintenir chez les patients traités au long cours.

Toxicité hépatique : La toxicité hépatique de l'azathioprine et de la 6-mercaptopurine est rare (environ 1%) et peut s'exprimer sous forme d'une hépatite

(le plus souvent cytolytique), d'une pélioïse ou une hyperplasie nodulaire régénérative, justifiant une surveillance des tests hépatiques tous les 3 mois. Lorsque les tests hépatiques sont perturbés de façon légère (maximum 3X la valeur normale), on peut tenter de maintenir le traitement, en diminuant la posologie. L'hyperplasie nodulaire régénérative est une complication relativement rare (le risque est voisin de 1% des cas après 10 ans de traitement), plus fréquente chez l'homme et en cas de résection intestinale. Elle se traduit par des anomalies mineures des tests hépatiques, une thrombopénie et une hypertension portale. Le diagnostic est porté par la biopsie hépatique, avec colorations spéciale pour faciliter l'identification des nodules.

Cancers et lymphomes : La principale réticence à l'utilisation de l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine est de favoriser l'apparition d'affections malignes. Ce risque semble réel chez les transplantés rénaux et dans la polyarthrite rhumatoïde. Dans les MICI, Connell et al l'ont étudié chez 755 malades traités par l'azathioprine pendant une durée médiane de 12,5 mois : 31 cas de cancers sont survenus, alors que 24,3 étaient attendus ($p=0,19$) ; un seul lymphome a été observé. La fréquence des cancers colorectaux chez les patients ayant une RCUH n'était pas supérieure à celle des patients non traités par azathioprine. Sur 15.000 cas de MICI vus entre 1976 et 1997 à la Mayo Clinic, 62 malades avaient un lymphome, survenu après le diagnostic de MICI dans 71% des cas ; un traitement immunosuppresseur n'était présent que dans 7 cas, dont 3 malades transplantés hépatiques. Ces données plutôt rassurantes restent insuffisantes pour écarter une faible augmentation du risque de lymphome. A partir des cas rapportés dans plusieurs séries, on a estimé le risque relatif à 4,2, ce qui situe ce risque absolu à environ 1/4000 pour un sujet âgé de 20 à 30 ans (30). Une augmentation des lymphomes liés à EBV est le mécanisme

le plus fréquent probable. Cette augmentation du risque de lymphome, particulièrement liés à EBV a été confirmée dans une vaste étude de cohorte en France (CESAME) ; le risque de lymphome devenait particulièrement significatif au-delà de 60 ans (31). Ce risque disparaissait toutefois après l'arrêt du traitement. Cette étude a en outre confirmée l'absence d'augmentation du risque de cancer colorectal, avec même une possible diminution de ce risque chez les patients présentant des facteurs de risque important pour cette complication, notamment une pancolite. Cette diminution du risque de cancer colo rectal a aussi été suggérée par une étude multicentrique aux Pays-Bas. Par contre, la cohorte Cesame, encore une fois, a permis de confirmer une augmentation du risque de cancer de la peau de type basocellulaire ou spinocellulaire, ce risque persistant après l'arrêt du traitement. Dès lors, une surveillance annuelle en dermatologie semble indiquée. La cohorte Cesame a aussi permis de montrer un accroissement du risque de cancer des voies urinaires chez les patients traités thiopurine.

Grossesses : En théorie, l'azathioprine et la 6-mercaptopurine sont contre-indiqués au cours de la grossesse et devraient être arrêtés dans les 3 mois précédant la conception, chez l'homme comme chez la femme. Il existe en effet un risque tératogène chez l'animal ; de rares cas d'immunosuppression sévère chez les nouveau-nés ont aussi été rapportés. On a cependant l'expérience de plusieurs centaines de grossesses sous azathioprine chez des transplantées rénales ou dans des maladies auto-immunes et quelques séries chez des malades atteintes de MICI, sans effet sur le taux de malformation ni incident particulier. Le risque de voir la maladie se réactiver et perturber le développement de la grossesse doit aussi être pris en compte. Chez les malades pour lesquels l'indication est indiscutable, il est donc possible de maintenir l'azathioprine, après avoir clairement expliqué l'enjeu à

la malade. Cette absence d'augmentation nette du risque de malformation ou de grossesse compliquée a été récemment confirmée dans la cohorte Cesame et dans une méta-analyse qui ne montrait qu'un léger accroissement du risque de prématurité légère. En cas de grossesse imprévue chez une malade recevant l'azathioprine, il n'est pas justifié de conseiller son interruption. Le risque lié à la prise d'azathioprine par le père au moment de conception a à un moment été évoqué suite à une étude suggérant une augmentation de malformations. Ceci n'a toutefois pas été confirmé par la suite, notamment dans une étude Espagnole portant sur 46 cas.

Infections et vaccinations : Le risque d'infection opportuniste, faible en cas de traitement isolé par azathioprine à la posologie usuelle, ne justifie pas de traitement prophylactique de la pneumocystose. La survenue d'une fièvre, d'un rash cutané, d'une cytopénie brutale, d'une pneumopathie interstitielle ou une exacerbation brutale des signes digestifs doit faire rechercher une infection à CMV ou à EBV. Etant donné l'accroissement léger du risque d'infection sous immunosuppresseur, un programme de vaccination est actuellement proposé dans le cadre de recommandations Européennes (32). Ces recommandations s'appliquent à tout traitement immunosuppresseur. Une mise à jour des vaccinations courantes est conseillée, de même que la vaccination pour l'hépatite B, le pneumocoque, et la vaccination annuelle pour la grippe. Une étude récente a confirmé l'absence d'impact significatif des analogues de purines sur la réponse vaccinale. Il est recommandé de vérifier la sérologie pour la varicelle et en cas d'absence d'immunisation de vacciner avant de commencer le traitement immunosuppresseur car il s'agit d'un vaccin vivant atténué. Il en va de même pour la fièvre jaune en cas de voyage dans les zones endémiques. Enfin, la prudence s'impose en cas d'hépatite

B chronique car des cas d'hépatites sévères voir fulminantes ont été décrits. En cas d'hépatite B chronique active, un traitement anti-viral est fortement recommandé.

Thioguanine. La thioguanine (Lanvis^o) est le métabolite de l'azathioprine et de la 6-mercaptopurine. Ce médicament, déjà utilisé dans les leucémies, pose moins de problème d'intolérance précoce (pancréatite notamment) et semble avoir une efficacité comparable à celle de l'azathioprine lorsqu'il est utilisé à la posologie de 20 ou 40 mg/j. Malheureusement, il est associé à un risque important d'hyperplasie nodulaire régénérative du foie ; pour cette raison, il n'est plus utilisé.

➤ **Méthotrexate**

Efficacité. L'efficacité de ce médicament a été montrée dans un essai contrôlé contre placebo chez des patients ayant une MC chronique active traitée par les corticoïdes (33), confirmant ainsi plusieurs études ouvertes. La posologie utilisée était de 25 mg par semaine, par voie intramusculaire ou sous-cutanée. Le méthotrexate peut être efficace chez des patients résistant à l'azathioprine. Le délai d'action est difficile à préciser, car dans les différentes études, la plupart des patients recevaient aussi des corticoïdes durant les premiers mois. Dans une étude comparative ouverte, il semblait comparable à celui de l'azathioprine. L'efficacité pour le maintien de la rémission a été démontrée dans un essai contre placebo, utilisant la posologie de 15 mg/semaine par voie intra-musculaire pendant 40 mois, chez des patients initialement répondeurs au méthotrexate et récemment confirmée dans une méta-analyse (34). A plus long terme, les résultats semblent moins favorables que ceux obtenus avec l'azathioprine : dans une série rétrospective de 41 patients traités par le méthotrexate, 52% seulement étaient maintenus en rémission à 3 ans. La cicatrisation muqueuse obtenue avec le methotrexate dans la MC n'a été que peu étudiée, mais dans une étude française monocentrique, elle semblait plus

basse (11%) qu'avec les analogues de purine (50%) et surtout les anti-TNF (60%). Le méthotrexate n'a fait l'objet que de deux essais contrôlés contre placebo dans la RCUH. Le premier, avec une dose de 15 mg par semaine et le deuxième, tout récent avec la dose de 25 mg IM ou sous-cut, par semaine. Les résultats du premier essai étaient négatifs. Le deuxième essai n'a pas non plus atteint son objectif primaire (rémission clinique et endoscopique sans stéroïde à la semaine 16) mais montrait un signal fort au niveau d'un objectif secondaire (rémission clinique sans stéroïde à la semaine 16). Ce médicament pourrait donc avoir un rôle limité d'épargne corticoïde dans la RCUH mais sa place dans l'arsenal thérapeutique globale devra être discuté à la lumière de l'efficacité de nouveaux traitements, notamment biologiques, offrant des alternatives peut être plus convaincantes.

Modalités. Le protocole proposé par Kozarek, comportant l'injection intramusculaire ou sous-cutanée de 25 mg de méthotrexate chaque semaine a été adopté par la plupart des équipes au début du traitement, pendant 3 à 4 mois. Au-delà, la plupart des auteurs proposent soit de maintenir la posologie initiale et la voie intramusculaire (ou sous-cutanée), soit de diminuer à 15 mg par semaine en gardant si possible la voie parentérale. La supériorité de cette voie est en effet probable, la biodisponibilité du méthotrexate par voie orale pour les posologies supérieures à 10 mg étant en effet aléatoire. L'avantage de cette voie serait aussi de diminuer les effets secondaires digestifs. Dans les rechutes survenues dans l'essai de maintien de rémission, décrit ci-dessus, l'augmentation de la posologie à 25 mg/semaine permettait la rémission dans un cas sur deux, suggérant que cette posologie est plus efficace.

Toxicité et surveillance. Le méthotrexate peut être à l'origine de troubles digestifs (nausées, diarrhées), d'éruptions cutanées et de stomatites. Le risque de

cytopénie, bien que faible, justifie une surveillance comparable à celle de l'azathioprine. L'apparition d'une toux ou d'une dyspnée, parfois associées à une fièvre, doit faire suspecter une pneumopathie d'hypersensibilité (complication rare mais potentiellement fatale) et faire interrompre le traitement. La toxicité hépatique comporte une toxicité aiguë (hépatite cytolytique très rare) et chronique (stéatose, stéatofibrose, voir cirrhose) dont le risque augmente avec la dose cumulée. Toutefois, l'analyse de plusieurs séries de patients ayant reçu des doses cumulées élevées et ne présentant pas de fibrose hépatique a fait reconsidérer ce risque, qui semble en fait associé à l'existence de co-morbidité (troubles métaboliques et excès de poids notamment) chez des patients souffrant de psoriasis et traités par le méthotrexate. Actuellement, dans les MICI, la biopsie systématique après une dose cumulée de 2g n'est plus réalisée. Les séries publiées de MICI sont peu importantes, mais aucun cas de fibrose n'a en effet été signalé ; l'intérêt du fibrotest ou du fibroscan mérite d'être évalué. Comme mentionné plus haut les risques d'hépatotoxicité sont augmentés en cas de consommation excessive d'alcool, d'obésité, de diabète ou d'hépatite virale chronique, qu'il faut rechercher systématiquement. Il est par ailleurs conseillé de prescrire de l'acide folique (par exemple : un comprimé par jour sauf celui de la prise de méthotrexate ou une prise de 10 mg 48 heures après la prise du méthotrexate) pour améliorer la tolérance du traitement. Le risque de favoriser l'éclosion d'affections malignes ne semble pas exister avec le méthotrexate, même si des cas de lymphomes ont été signalés dans d'autres maladies que les MICI. En revanche, le méthotrexate est abortif et tératogène, et il est contre-indiqué au cours de la grossesse. Il doit être interrompu au moins trois mois avant la conception chez l'homme. Chez la femme, l'arrêt pourrait être plus proche de la conception. Le méthotrexate ne doit pas être utilisé

en association au Bactrim° et a une toxicité accrue en cas d'insuffisance rénale.

➤ **Ciclosporine :**

Efficacité. Son efficacité a été montrée pour les poussées sévères et/ou corticorésistantes de RCUH (35). Les malades non améliorés au 5-7 ème jour de corticoïdes intraveineux peuvent être mis à la ciclosporine intraveineuse continue, à la posologie de 2 mg/Kg/jour- les posologies plus fortes de 4 mg/Kg, initialement recommandées, ne semblent pas apporter de bénéfice en terme d'efficacité. L'utilisation d'une forme orale de ciclosporine (Néoral°) ou de tacrolimus semble d'efficacité comparable. Soixante à 80% des patients répondent à la ciclosporine. Ils sont ensuite maintenus 3 à 6 mois sous ciclosporine orale. On observe cependant, dans près d'un cas sur deux, une rechute de la maladie dans l'année qui suit. Afin de réduire la fréquence de ces rechutes, il est recommandé d'associer l'azathioprine, débuté dès que la rémission est obtenue. Aucune étude n'a été réalisée avec la ciclosporine par voie orale dans les formes chroniques actives de la RCUH. Des données préliminaires suggèrent une efficacité des lavements de ciclosporine ou de suppositoires de tacrolimus dans les RCUH distales réfractaires. Dans la MC chronique active, un premier essai thérapeutique contrôlé portant sur 71 patients avait suscité quelques espoirs : la ciclosporine orale (posologie moyenne : 7,6 mg/Kg) avait entraîné une amélioration ou une rémission chez 59% des malades, contre 32% avec le placebo (p=0,03). Ce bénéfice disparaissait assez vite après l'arrêt du traitement. Par la suite, 3 autres essais, totalisant 633 patients traités pendant 3 à 18 mois, à la posologie de 5 mg/Kg, n'ont montré aucun bénéfice. La ciclosporine orale n'a donc, à l'heure actuelle, pas de place dans cette indication. Des séries de faible importance suggèrent cependant que la ciclosporine, utilisée par voie intraveineuse, pourrait entrainer des améliorations rapides dans des fistules

anopérinéales ou intestinales, dans certaines poussées corticorésistantes de colite, ou des atteintes extra-digestives sévères (pyoderma) ; mais dans ces indications, les anti-TNF sont aujourd'hui préférés, notamment en raison d'une meilleure tolérance et d'un meilleur maintien de l'efficacité à long terme.

Toxicité et surveillance. Les effets indésirables les plus fréquemment observés au cours des MICI ont été des paresthésies (26%), une hypertrichose (13%), une hypertension artérielle (13%), des tremblements (7%), une insuffisance rénale modérée (6%), des nausées ou vomissements (6%), des céphalées (5%), des infections (3%), des anomalies hépatiques (3%), une hypertrophie gingivale (2%). Ces effets indésirables ont été fréquents (0,94 par patient, en moyenne), mais le plus souvent bénins et réversibles. Les accidents sérieux ont été : a) des crises d'épilepsie en cas de surdosage, dont la survenue est favorisée par l'hypocholestérolémie (fréquente dans les colites graves) ; b) des sepsis sévères ou des infections opportunistes (aspergillose, pneumocystose, infections à CMV), dont certains ont été fatals. La surveillance du traitement doit comporter le dosage de la créatinine (une élévation de 25% par rapport au taux basal indique une toxicité et doit inciter à réduire la posologie), des tests hépatiques, la mesure de kaliémie. Le dosage de la ciclosporinémie est d'intérêt plus discuté, de même que le moment de la mesure lorsque le médicament est donné par voie orale. Pendant la période où le malade reçoit la ciclosporine, il est prudent de faire la prévention de la pneumocystose par le Bactrim^o ou des aérosols de pentamidine.

➤ **Autres immunosuppresseurs**

Mycophénolate mofétil (MMF, Cellcept^o). Utilisé dans les transplantations d'organe, il a été comparé à l'azathioprine (2,5 mg/Kg) chez 70 patients atteints de MC chronique active, une corticothérapie étant associée au début du traitement.

Chez les patients ayant un CDAI entre 150 et 300, il n'y avait pas de différence de résultat à 6 mois ; par contre, chez les patients ayant un CDAI supérieur à 300 au début du traitement, le taux de rémission était plus élevé avec le MMF ; la corticothérapie rend difficile l'appréciation du délai d'action de ce médicament. Ces résultats sont cependant en contradiction avec la plupart des séries ouvertes publiées, dans lesquelles les résultats étaient assez décevants. De ce fait le MMF, n'est plus guère utilisé dans les MICI actuellement, d'autant plus qu'il provoque assez souvent douleurs abdominales et diarrhées chez les transplantés.

Tacrolimus (FK506). Ce médicament a également été utilisé dans des études préliminaires au cours de la RCUH ou de la MC, avec des résultats favorables à court terme. Un essai contrôlé contre placebo a été mené dans des formes fistulisantes de MC. Après 10 semaines de traitement (0,2 mg/Kg/j per os), une amélioration était notée dans 40% des cas avec le tacrolimus (8% avec le placebo ; $p=0,01$), mais les taux de rémission complète étaient faibles (10% vs 7%). Une autre étude contrôlée a été menée dans la RCUH corticorésistante, avec de bons résultats (36). La toxicité rénale est toutefois une limitation au traitement prolongé.

Cyclophosphamide. Une série de 10 patients ayant une poussée sévère de MC ou de colite indéterminée, traités par bolus de cyclophosphamide IV (4 à 6 bolus de 750 mg tous les mois) a été rapportée. Les résultats, assez encourageants, méritent d'être confirmés par des études contrôlées.

2-3-2 Indications des immunosuppresseurs

➤ Première poussée

Il est classiquement admis qu'il n'est pas justifié d'utiliser un immunosuppresseur après une première poussée de MICI, dans la mesure où celle-ci répond favorablement au traitement habituel. Cette règle n'est pas reconnue par

tous et dans la MC, on note actuellement une tendance à proposer ce traitement après une poussée qui a justifié une corticothérapie. L'efficacité du traitement de maintenance par la mesalazine dans la RCUH fait qu'on est moins enclin à utiliser un immunosuppresseur précocement dans cette maladie. Dans la MC, plusieurs études viennent appuyer cette tendance d'utilisation précoce. Chez des enfants ayant reçu dès leur première poussée de MC une corticothérapie classique pendant quelques semaines, associée à la 6-mercaptopurine ou un placebo, le taux de rémission à un an étaient de 96% et 60% respectivement (37). Cette différence n'est pas surprenante, mais le taux de succès à un an du groupe 6-mercaptopurine est impressionnant. De même à la fois chez l'enfant et chez l'adulte, l'utilisation précoce d'un immunosuppresseur a été associée à une réduction du recours à la chirurgie alors qu'une utilisation plus tardive ne semblait pas pouvoir diminuer ce risque (38). Ces études contrastent avec deux études collaboratives plus récentes (RAPID du GETAID et AZTEC du GETECCU) : dans la première, la mise en route très précoce de l'azathioprine chez des patients sévère n'a pas mené à une proportion plus élevée de temps en rémission sans stéroïdes et sans anti-TNF sur deux ans en comparaison de la mise en route plus tardive de ce médicament ; dans la deuxième, portant également sur des maladies précoces, mais globalement peu sévères, l'azathioprine ne s'est pas montré supérieur au placebo pour obtenir une rémission sans stéroïde à 18 mois. Si la question générale de l'intérêt de la mise en route précoce d'un analogue de purine reste donc controversée, Il existe des circonstances au cours desquelles un traitement immunosuppresseur doit être envisagé dès la première poussée : c'est le cas des colites aiguës graves inauguraux, ayant nécessité un traitement par ciclosporine ou infliximab, ou de maladies qui présentent une contre-indication importante à la corticothérapie

(psychose maniaco-dépressive, glaucome,...). Dans la MC, l'indication mérite d'être discuté lorsque l'importance des lésions anatomiques (atteinte étendue du grêle, lésions ano-périnéales évolutives) incite à obtenir un contrôle aussi rapide et efficace que possible de la maladie. Dans ce cas c'est un traitement combiné avec un anti-TNF qui est probablement le plus adapté.

➤ **Formes chroniques actives**

C'est l'indication classique des immunosuppresseurs. Il n'existe toutefois pas de définition bien établie de ces formes et de surcroît, le pourcentage de malades appartenant à ce sous-groupe est assez mal connu. On dispose de quelques données concernant le taux de cortico-dépendance dans la MC, avec des chiffres compris entre 18 et 40%, selon que l'on prend en compte l'évolution au décours d'une poussée ou une durée plus longue de la maladie. On peut néanmoins regrouper sous cette appellation : a) les malades cortico-dépendants, dont les symptômes, contrôlés par les corticoïdes, réapparaissent lors de la décroissance. Le maintien d'une corticothérapie à faible dose peut théoriquement constituer une alternative lorsque la posologie est inférieure à 10 mg/j. Ce seuil correspond en pratique à l'apparition des effets secondaires gênants (aspect cushingoïde, myopathie, trouble du sommeil...), mais au cours d'autres affections comme la polyarthrite rhumatoïde, il semble bien que le risque d'ostéopénie soit présent pour des posologies plus faibles (supérieure à 7,5 mg/j). Le budésonide peut aussi être utilisé si les lésions prédominent dans la région iléo-colique droite. b) les malades imparfaitement contrôlés par les corticoïdes qui présentent des symptômes modérés mais permanents (formes chroniques continues). c) les malades dont les poussées sont fréquentes (2 ou plus par année) et nécessitent, à chaque fois, le reprise de la corticothérapie. Deux éléments vont ici guider l'indication : le temps cumulé sous

corticoïde et la tolérance de ce traitement. Compte tenu de leurs effets secondaires et de leur faible potentiel de cicatrisation muqueuse, les corticoïdes sont de plus en plus bannis des stratégies de traitement et la répétition des cures même éloignées est de moins en moins acceptée. d) les malades qui présentent une rechute endoscopique précoce ou qui sont à risque accru de rechute après une résection intestinale (cnfr plus bas). De façon générale, avant de débiter un traitement par immunosuppresseur, les possibilités offertes par la chirurgie doivent être analysées. En pratique, dans la MC, cette solution ne constitue une réelle alternative qu'en cas d'atteinte iléocolique droite isolée et d'étendue limitée. Les RCUH distales constituent aussi une indication raisonnable des immunosuppresseurs car la coloproctectomie totale apparaît souvent dans cette situation un geste démesuré. L'azathioprine ou la 6-mercaptopurine constitue le traitement de première intention de ces formes chroniques actives. Lorsque l'échec de l'azathioprine est affirmé, le méthotrexate devient une alternative logique dans la MC. Les anti-TNF constituent une deuxième alternative. Compte tenu des données accumulées à la fois sur l'efficacité et la relative sécurité d'utilisation des anti-TNF, notamment dans la MC, ceux-ci ont tendance à être utilisés plus précocement et en tout cas après un premier échec d'immunosuppresseur ou même d'emblée lorsque la maladie présente des risques d'évolution sévère (forme périanale complexe de maladie de Crohn, ulcères creusants de la région recto-sigmoïdienne, forme extensive du grêle, RCH extensive débutant dans l'enfance ou l'adolescence....)

➤ **Prévention des récurrences postopératoires dans la maladie de Crohn**

Un essai thérapeutique a comparé le Pentasa[®] 3g/j, la 6-mercaptopurine (50 mg/j) et un placebo pour la prévention des récurrences postopératoires dans la MC. Les taux de récurrence clinique à 2 ans étaient de 70%, 61% et 53% dans les groupes

placebo, Pentasa° et 6-mercaptopurine, les deux traitements faisant mieux que le placebo, mais n'étant pas significativement différents l'un de l'autre. Cette absence de différence peut être interprétée comme étant due à un effectif insuffisant, une posologie faible de 6-mercaptopurine ou une durée trop courte de l'étude ; les rechutes endoscopiques de grade >1 de la classification de Rutgeerts étaient en effet moins fréquentes avec la 6-mercaptopurine (68% contre 80% pour le Pentasa° et 90% pour le placebo). Cette étude présente néanmoins des faiblesses méthodologique importante, le taux de perdus de vue étant particulièrement élevé. Une étude plus récente a comparé l'azathioprine à la dose de 2-2,5 mg/Kg à la mesalazine 4g/j chez 78 MC ayant été opérées d'une résection iléo-colique 6-24 mois plus tôt et présentant une récurrence endoscopique modérée à sévère sans activité clinique significative de la maladie. La récurrence clinique à un an était plus fréquente dans le groupe mesalazine que dans le groupe azathioprine (10,8% vs 0%) tandis que le taux d'amélioration endoscopique de plus d'un point sur le score de Rutgeerts était significativement plus fréquent avec l'azathioprine (63,3% vs 34,4%). Néanmoins en raison de la nécessité de stopper le traitement par azathioprine dans 22% des cas (vs 0% avec mesalazine), le taux d'échec thérapeutique (objectif primaire de l'étude) n'était pas significativement différent entre les deux groupes (38). Cette étude tend à confirmer la précédente et d'autres études non contrôlés et montre l'efficacité d'un traitement par analogue de purine en post-opératoire chez les patients qui peuvent tolérer ce médicament. Faut-il pour autant prescrire l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine de façon systématique, après une intervention chirurgicale de résection dans la MC ? Ce traitement semble injustifié chez la majorité des patients. En l'absence de ce traitement, après une première chirurgie, le risque de récurrence clinique après la résection de la totalité des lésions

macroscopiques est d'environ 30–40% par an durant les deux premières années. Mais ensuite sur une période de 8 ans, jusqu'à 30 à 40% des patients peuvent rester en rémission. Une endoscopie faite entre 6 mois et un an après la chirurgie, permet via le score de Rutgeerts de prédire le risque de rechute clinique. En cas d'absence de récurrence endoscopique ou de récurrence mineure à ce stade (grade de Rutgeerts maximum de i1 –maximum 5 lésions aphtoïdes sur les dix derniers cm), le risque de récurrence clinique est très faible et ces patients peuvent probablement être laissés sans traitement. En cas de récurrence légère à modérée (grade i2 –jusqu'à 10 lésions aphtoïdes ou des ulcères plus importants mais confinés à l'anastomose), un traitement par mesalazine ou par analogue de purine doit être discuté. Pour les récurrences endoscopiques plus sévères ou en cas de récurrence clinique précoce, un traitement par analogue de purine voire par anti-TNF, dont l'efficacité dans la prévention des récurrences post-opératoires est à présent suggérée dans une étude contrôlée de petite taille, est justifié. Dans cette situation une étude sur une cohorte de petite taille suggère la capacité de l'azathioprine à induire une cicatrisation muqueuse. Dans certains circonstances, il semble justifié d'instaurer d'emblée un traitement par l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine après l'intervention de résection. C'est le cas lorsqu'il s'agit déjà d'une seconde résection, particulièrement si le délai entre les deux résections est court, si la résection est d'emblée étendue ou lorsque la résection amène une menace de stomie définitive. Certaines équipes étendent cette indication aux patients présentant des risques accrus de rechute : formes perforante et tabagisme notamment. Le méthotrexate n'a jamais été spécifiquement étudié dans la situation de prévention post-opératoire mais pourrait constituer une alternative aux analogues de purines et aux anti-TNF.

➤ **Poussées sévères corticorésistantes**

Rectocolite ulcéro-hémorragique. Jusqu'à ces dernières années, le traitement médical des colites aiguës grave était fondé sur les principes édictés par Truelove and Witts dans les années 1950, dont la pièce maitresse était la corticothérapie parentérale à forte dose. En cas d'échec, défini par l'absence de rémission clinique après quelques jours, le malade était confié au chirurgien pour une colectomie totale. L'arrivée de la ciclosporine intraveineuse est venue bouleverser ce schéma classique. Son efficacité remarquable fait qu'elle est désormais proposée dans la plupart des formes corticorésistantes. En l'absence d'amélioration, il n'est pas justifié de poursuivre ce régime au-delà d'une dizaine de jours. En cas de réponse, un traitement par azathioprine est proposé car la rechute sur le même mode est sinon fréquente. L'infliximab constitue aujourd'hui une alternative à la ciclosporine ; son intérêt doit être souligné chez les patients en échec de l'azathioprine car dans cette situation la rechute à moyen terme après l'arrêt de la ciclosporine est très fréquente. Une méta-analyse et un essai contrôlé du GETAID (CISIF) ont confirmé l'absence de différence d'efficacité entre la ciclosporine et l'infliximab dans la RCUH aiguë grave.

Maladie de Crohn. Depuis l'arrivée des anti-TNF il n'y a plus réellement de place pour la ciclosporine.

➤ **Complications**

Certaines complications ne relèvent pas, à l'évidence, d'un immunosuppresseur : occlusion intestinale aiguë, colite compliquée (perforation, mégacolon toxique, hémorragie profuse). En cas de masse abdominale dans la MC, il importe d'éliminer un abcès par une tomodensitométrie (si situation d'urgence) ou une RMN mais en son absence, l'utilisation des immunosuppresseurs n'est pas

contre-indiquée.

Sténoses. Un travail a montré qu'un traitement comportant une dilatation endoscopique puis une association de budésonide (9 mg/j) et d'azathioprine poursuivie pendant un an, était efficace dans les sténoses iléales : le taux d'échec (intervention chirurgicale ou resténose) était de 55% avec le placebo et de 20% avec le traitement. Il n'est pas possible de dissocier l'effet des deux médicaments, mais il est probable que la corticothérapie aurait pu être interrompue plus précocement. Cette stratégie mérite d'être tentée lorsqu'on est en présence d'une sténose symptomatique, accessible à la dilatation, notamment dans les récurrences anastomotiques précoces. Dans les autres cas, les éléments qui vont peser pour la chirurgie seront : a) l'existence d'accidents occlusifs complets répétés ; b) une dilatation de l'intestin en amont de la sténose ; c) le caractère limité du sacrifice intestinal et une longueur de grêle restant confortable, évalués par radiographie. Il serait intéressant d'apprécier la nature inflammatoire ou fibreuse de la sténose pour évaluer les chances du traitement anti-inflammatoire mais en pratique cette distinction est souvent impossible et un test thérapeutique avec des corticoïdes sera souvent nécessaire.

Fistules digestives (lésions ano-périnéales exclues). Quelques travaux ont rapporté un effet favorable à court terme de la ciclosporine intra-veineuse et à plus long terme de la 6-mercaptopurine. Les anti-TNF sont cependant le plus souvent préférés dans cette situation. Le traitement des fistules entérovésicales est discuté : en cas d'infections urinaires répétées, a fortiori en cas de pyélonéphrite, l'intervention est inévitable. Dans les fistules peu symptomatiques, l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine peuvent être tentés.

➤ **Lésions anopérinéales de la maladie de Crohn**

Les lésions anopérinéales (LAP) de la MC restent un des problèmes thérapeutiques les plus difficiles de cette maladie. L'azathioprine ou la 6-mercaptopurine ont la réputation d'être bénéfiques dans cette indication (25). Les études sont en fait rares et peu détaillées. Il y manque une description précise du type de lésion, des symptômes et de l'évolution anatomo-clinique. Selon l'équipe de Present qui a publié la série la plus importante dans laquelle sont mêlées fistules périanales et entérocutanées, le pourcentage de fermeture de fistules est de 31%, contre 6% sous placebo (39). Dans une autre publication de cette équipe, le pourcentage était de 39% auxquels s'ajoutaient 26% d'améliorations franches. Ces chiffres reflètent mal l'impression clinique, nettement moins favorable. L'effet du méthotrexate dans les LAP n'a fait l'objet que de publications sur de petits nombres de patients, montrant dans certains cas une efficacité. Avec la ciclosporine par voie intraveineuse, une amélioration symptomatique rapide peut être obtenue mais des rechutes sont fréquentes. Ce traitement a été supplanté par les anti-TNF.

➤ **Association aux anti-TNF**

Différents travaux indiquent que l'association des anti-TNF, en particulier de l'infliximab aux immunosuppresseurs présente plusieurs avantages : a) un effet synergique a été montré avec l'azathioprine dans une étude concernant les formes corticodépendantes de MC ; il a été bien démontré dans la polyarthrite rhumatoïde pour le méthotrexate ; b) les réactions aux perfusions et l'apparition d'anticorps anti-infliximab sont diminuées par l'association à un immunosuppresseur.

Néanmoins cet accroissement d'efficacité pourrait être contrebalancé par une accentuation des effets secondaires. Des lymphomes hépatospléniques, ont été très rarement rapportés chez des adolescents ou des adultes jeunes recevant

l'association anti-TNF et azathioprine. En outre, les infections opportunistes sont plus fréquentes chez les patients recevant simultanément plusieurs traitements ayant un effet immunosuppresseur. Ces risques accrus de la combo-thérapie entre un immunosuppresseur et un anti-TNF ont été récemment clairement confirmés pour l'adalimumab dont le risque infectieux était multiplié par deux en cas de traitement combiné et dont le risque néoplasique, globalement non augmenté en monothérapie, était multiplié par deux à 3 en cas de traitement combiné. Néanmoins, ces complications restent rares et deux études récentes dans la MC (SONIC) et la RCUH (SUCCESS) démontrent l'efficacité significativement supérieure de la combinaison à un immunosuppresseur par rapport à la thérapie par infliximab seul, principalement chez les patients naïf d'immunosuppresseur (26). Dans une étude rétrospective d'un centre de référence Parisien, ce bénéfice était également retrouvé chez des patients ayant déjà reçu des immunosuppresseurs préalablement à la mise en route de l'anti-TNF. Les données disponibles avec l'adalimumab sont moins abondantes mais des données rétrospectives récentes, venant de centres de référence, montrent également un bénéfice du traitement combiné. Au total, il semble donc bien exister un bénéfice global au co-traitement par immunosuppresseur lorsqu'on utilise un anti-TNF dans les MICI. Ce bénéfice semble maximal chez les patients naïfs d'immunosuppresseur et durant les 6 premiers mois du traitement anti-TNF. Un des impacts principaux semble être un moindre échec des doses standards d'anti-TNF et donc un moindre besoin d'augmenter les doses de ces médicaments coûteux. La décision de prescrire un co-traitement devra donc se faire au cas par cas, en tenant compte, de la sévérité de la maladie à traiter, des risques de complications et des coûts du traitement ou plus particulièrement de l'accès possible à des doses plus élevées d'anti-TNF en cas d'échappement aux

doses standard. En cas d'utilisation d'un traitement combiné par anti-TNF et immunosuppresseur, un arrêt de l'immunosuppresseur devrait probablement être envisagé lorsque le patient a atteint une rémission stable prolongée (au moins 6 à 12 mois) sans stéroïde. Une étude récente de Leuven (Belgique), montre que cet arrêt n'a pas de conséquence lorsque les taux-réserves (trough levels) d'anti-TNF sont élevés mais qu'il est suivi d'une rechute si ces taux sont indétectables. Cette mesure pourrait donc aider le clinicien à déterminer chez quels patients l'immunosuppresseur peut être stoppé. Par ailleurs, en cas de perte de réponse à l'anti-TNF donné en mono-thérapie, l'adjonction d'un immunosuppresseur permet de récupérer la réponse, tout en améliorant la pharmacocinétique de l'anti-TNF, dans un nombre significatif de cas.

➤ **Manifestations extradigestives**

La seule circonstance au cours de laquelle on dispose de quelques informations sur l'efficacité des immunosuppresseurs est le pyoderma gangrenosum. En cas de résistance aux corticoïdes, la ciclosporine intraveineuse est rapidement efficace. Mais les anti-TNF peuvent, là encore, être préférés. On n'a guère d'information sur l'évolution des manifestations articulaires avec l'azathioprine ou le méthotrexate (l'efficacité de ce dernier dans d'autres rhumatismes inflammatoires étant reconnue).

2-4 **Biothérapies (Anticorps anti-TNF α):**

Les anti-TNF α sont des molécules d'actualités qui ont permis le rattrapage des formes sévères et compliquées de la MC qui n'ont pas répondu aux autres traitements classiquement prescrits. Les 3 molécules ayant l'AMM à l'heure actuelle sont *l'infliximab* (Rémicade® par voie parentérale) *l'adalimumab* (Humira® par voie sous-cutanée) et golimumab (Simponi® par voie sous-cutanée).

Ces médicaments peuvent induire une cicatrisation muqueuse au cours des MICI et particulièrement, la maladie de Crohn, permettant ainsi de réduire les hospitalisations, le recours à la chirurgie et d'améliorer la qualité de vie des patients (40).

Les anti-TNF- α ont permis de faire des progrès indiscutables dans le traitement des MICI. Malgré une cible a priori commune, le TNF- α , les mécanismes d'action et en particulier les mécanismes de signalisation inverse sont différents d'une molécule à l'autre. Ceci pourrait expliquer:

- 1) les différences d'efficacité des différentes molécules d'une même classe
- 2) la possibilité d'utiliser ces molécules les unes après les autres en cas de résistance primaire ou secondaire.

2-5 Autres médicaments utilisés au cours des MICI:

➤ **Antibiotiques:**

Le rôle principal de l'antibiothérapie correspond au traitement des complications infectieuses au cours des MICI. Elle est justifiée en première ligne de traitement d'une MC fistulisée, ou en cas de pouchite après anastomose iléo-anale, dans la RCH (34). Le métronidazole (Flagyl®), agissant principalement sur les germes anaérobies et inhibant la phospholipase A, et la ciprofloxacine, ayant une action ciblée sur les bactéries Gram négatif, représentent de part ces caractères les deux molécules les plus utilisées.

➤ **Nutrition entérale et parentérale, régime sans résidus:**

Une nutrition artificielle permet de rétablir le bilan électrolytique et nutritionnel chez les patients en poussée. Si elle a un rôle uniquement nutritionnel dans la RCUH, la nutrition entérale ou parentérale a un double intérêt, sur le plan nutritionnel et sur le plan curatif dans la MC. La nutrition peut être une alternative à

la corticothérapie lors de la prise en charge d'une poussée de MC avec un pourcentage d'efficacité d'environ 60%.

Enfin, l'instauration d'une nutrition en parallèle d'un immunosuppresseur permet de maintenir un traitement de fond chez le patient le temps d'atteindre le délai d'efficacité de l'immunosuppresseur. La nutrition parentérale exclusive permet la mise au repos absolu du tube digestif en cas de poussées sévères de MICI. Elle est également justifiée en cas d'occlusion dans la MC sténosante.

L'alimentation entérale, totale ou partielle, est indiquée dans les poussées moins sévères de MICI. Elle permet de réalimenter le patient et de corriger les déficits par une thérapeutique moins invasive pouvant parfaitement être réalisée en ambulatoire et poursuivie pendant plusieurs semaines. La nutrition entérale partielle est également un support nutritionnel indispensable après une colectomie ou une résection étendue du grêle.

Un régime diététique sans fibres, appelé régime sans résidus, permet de court-circuiter les étapes précoces de la digestion, et ainsi permettre une meilleure tolérance du tube digestif vis à vis des aliments. Ce régime permet aussi d'améliorer le confort digestif des patients en période de poussée. Cependant, ce régime doit rester transitoire et la diversification alimentaire pourra être élargie progressivement dès la rémission afin d'éviter les carences nutritionnelles.

Le rôle du diététicien est capital dans ces pathologies afin de transmettre aux patients des règles de diététiques adaptées à chacun d'eux en fonction de l'évolution de leur maladie (période de poussée/rémission), de leur traitement (corticothérapie), de leur poids (perte ou prise de poids), et de leurs antécédents (résection chirurgicale, stomie).

➤ **Traitements non spécifiques et règles hygiéno-diététiques:**

Dans la MC, l'arrêt du tabac est fondamental. En effet, il supprime le risque évolutif au cours de la MC et aurait la même efficacité dans le traitement que la prise d'azathioprine ou d'un corticoïde (24).

Les évènements de vie stressants sont souvent retrouvés à l'origine d'une poussée de MICI, de même, le stress agit comme un facteur aggravant d'une poussée. Face à ces constats, la proposition d'un soutien psychologique adapté est recommandée chez les patients le désirant.

1. **Traitement chirurgical**

La place de la chirurgie dans le traitement des MICI perd de l'importance au fur et à mesure des progrès des traitements thérapeutiques. Elle reste actuellement proposée uniquement en cas d'urgence ou de complications spécifiques (sténoses, abcès, fistules...).

Elle sera aussi proposée après un traitement médical maximal optimisé, sans amélioration des symptômes ou face à une mauvaise tolérance clinique de ce traitement médical. Cependant, le geste chirurgical reste nécessaire au cours de l'évolution de la pathologie pour 70 à 80 % des patients atteints de MC et 30 à 40 % des patients atteints de RCUH. (41.42))

Les indications de la chirurgie dépendent des circonstances : l'état général du patient, l'urgence thérapeutique (péritonite, colite aiguë grave...), l'atteinte isolée ou dispersée du tube digestif, le type de pathologie (MC, RCUH), les complications (sténoses, fistules, abcès...).

Les poussées sévères de MICI, en équilibre entre une prise en charge médicale et chirurgicale, nécessitent toujours une collaboration étroite entre le clinicien et le chirurgien. En effet, en cas de non-réponse au traitement médical ou d'évolution grave de la pathologie, le recours à la chirurgie devra être rapide.

Dans la mesure du possible, il est important d'effectuer un bilan préopératoire des lésions, par la réalisation d'examens appropriés (coloscopie, TDM), afin d'apprécier l'étendue et la nature des lésions et ainsi programmer le type d'intervention.

Enfin, une intervention chirurgicale sera d'autant mieux vécu par le patient si celui-ci a été informé en amont sur l'intervention et sur ses suites.

Dans la RCUH, la chirurgie est généralement curative. En ôtant l'organe pathologique, elle permet une rémission quasi complète de la symptomatologie et améliore considérablement la qualité de vie des patients. Dans la RCUH, 20 à 25 % des patients nécessiteront, au décours de l'évolution de leur pathologie, une colectomie ou coloprotectomie avec anastomose iléo anale avec constitution d'un réservoir iléal en J (néorectum). Il y a un risque ensuite de pouchite (inflammation du réservoir) qui augmente dans le temps pour atteindre plus de 50% après 10 ans d'évolution.

La chirurgie est nécessaire au cours de la MC chez plus de 80 % des patients. Quelque soit le type d'intervention réalisé, celle-ci ne sera pas curatif car le patient restera exposé à une récurrence sur les segments digestifs restants. Le taux de ré-intervention chirurgicale pour récurrence varie entre 25 et 80% après 10 ans d'évolution, selon le siège de la pathologie (27). C'est pourquoi, suite à un blanchiment chirurgical des lésions de MC, un traitement médical d'entretien reste nécessaire, en particulier dans la perspective d'une prévention de la récurrence.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

I Matériels d'étude :

1. Malades

Nous avons étudié de façon rétrospective descriptive et analytique tous les dossiers des malades atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin colligés au service de Gastro-entérologie à l'hôpital Militaire de Moulay Ismail, de Meknès. Il s'agit de 30 malades dont 20 atteints d'une maladie de crohn et 10 de RCH.

2. Critères d'inclusion

On été inclus les malades dont le diagnostic des maladies chroniques de l'intestin était retenu sur des critères cliniques, biologiques, morphologiques, histologiques, et radiologique et traités par azathioprine.

3. Critères d'exclusion :

On a exclu de l'étude les dossiers non exploitables.

Par conséquent l'étude n'a concerné que 10 malades (8 Crohn et 2 RCH).

II Méthodologie :

Les données de la fiche d'exploitation sont tirées des dossiers des malades et des consultations.

Nous avons confronté nos résultats aux données de la littérature.

Les statistiques ont été réalisées grâce au logiciel Excel.

Une valeur p inférieur à 0.05 a été considérée comme significative.

La fiche d'exploitation a comporté les éléments suivants :

Fiche d'exploitation

Nom: Tel:

Prénom:

Age

Sexe: Homme Femme

Origine géographique:

Profession :.....

Maladies familiales: Oui Non Type de MICI: MC RCH C IND Indication d'Imurel : Corticorésistance Corticodépendance Postopératoire Poussées rapprochées Poussées graves Fistules: si oui sa localisation :

Poids initial :kg

L'interrogatoire:

- Antécédents d'infections: Bactériennes
- Virales
- Fongique:
- Séjour ou voyage en zone tropicale: Oui Non
- Antécédent de tuberculose latente ou active: Oui Non
- Antécédent de lupus : Oui Non
- Grossesse évolutive : Oui Non
- Néoplasie récente : Oui Non
- Antécédent de pancréatite: Oui Non
- Insuffisance rénale : Oui Non
- Insuffisance hépatique : Oui Non

L'examen physique: Foyer infectieux:Dentaire Urinaire Cutané ORL Le bilan pré-thérapeutique:

- NFS:
 - Le nbr de Neutrophiles initial : Normal perturbé
 - Le nbr de Lymphocytes initial: Normal perturbé.....
 - Le nbr d'Eosinophiles initial : Normal perturbé.....
 - Le nbr de globules rouges initial: Normal perturbé.....
 - Le nbr de plaquettes initial : Normal perturbé.....
- CRP initiale: Négative Positive.....

- Bilan hépatique:
 - ASAT initiale: Normale perturbée.....
 - ALAT initiale: Normale perturbée.....
 - PAL initiale: Normale perturbée.....
 - GGT initiale: Normale perturbée.....
 - BL initiale : Normale perturbée.....
- Créatinine initiale : Normale Perturbée
- Lipasémie initiale : Normale Perturbée.....
- IDR : Négative Positive.....
- Beta-HCG si femme: positif négatif

Date de début de traitement/...../.....

Type d'immunosuppresseur:

La dose initialemg/kg!jr

La dose adaptée: mg/kg/jr

Surveillance:

✓ **Paramètres cliniques:**

Poids actuelkg

- Fermeture orifices fistuleux : Oui Non si oui Date/...../.....
- Surveillance gynécologique (FCV): Non faite Faite
- Surveillance dermatologique: Non faite Faite
- PBF (ponction biopsie du foie): Non faite Faite

✓ **Paramètres biologiques:**

- NFS avec numération des plaquettes:

Date	.../.../...	.../.../...	.../.../...	.../.../...
Le nbr de GR				
Le taux d'Hb				
Le nbrs d'eosio				
Neutrophiles				
Lymphocytes				
Nbr des plaquettes				

• Bilan hépatique

Date	.../.../...	.../.../...	.../.../...	.../.../...
ALAT				
ASAT				
PAL				
GGT				
Bilirubine				

• Créatinine

Date	.../.../...	.../.../...	.../.../...	.../.../...
Créatinine				

• Lipasémie :

Date	.../.../...	.../.../...	.../.../...	.../.../...
Lipasémie				

Tolérance: bonne moyenne mauvaise

Effets secondaires:

- **Dyspnée:** Oui Non
- **Troubles gastro-intestinaux :** Nausées Vomissements Diarrhées
Douleurs abdominale
- ✓ **Perturbation de l'hémogramme:** Anémie Lymphopénie
Neutropénie Thrombopénie
- ✓ **Manifestations allergiques:** Rashes Syndrome grippal Fièvre
Diarrhée paradoxale Pancréatite Douleurs articulaires
Douleurs musculaires Hypotension artérielle

- ✓ Affections hépatiques: Cytolyse Cholestase HNR
- ✓ Infections : Virales
- Bactériennes :.....
- Fongiques
- ✓ Perte de cheveux: Oui Non
- ✓ Cancers: Lymphome Cancer
- ✓ Autres :
- ✓ Arrêt
- Cause d'arrêt:

RÉSULTATS

I Epidémiologie

1. Type de MICI:

Dans notre série, on remarque une prédominance de malades atteints de MC par rapport à la RCUH avec un pourcentage de 80 % contre 20 % (fig 5)

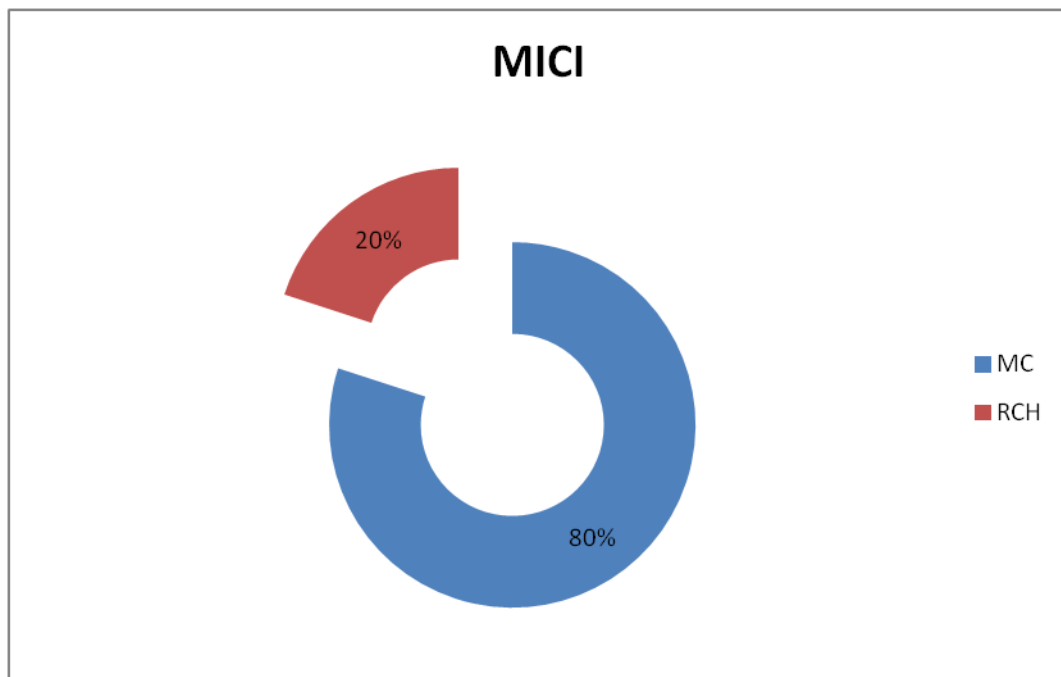


Figure 5 : Répartition des patients en fonction de type de MICI.

2. Le sexe :

Pour notre sérié, il y'avait 5 hommes et 5 femmes, ce qui correspond à un sexe ratio =1

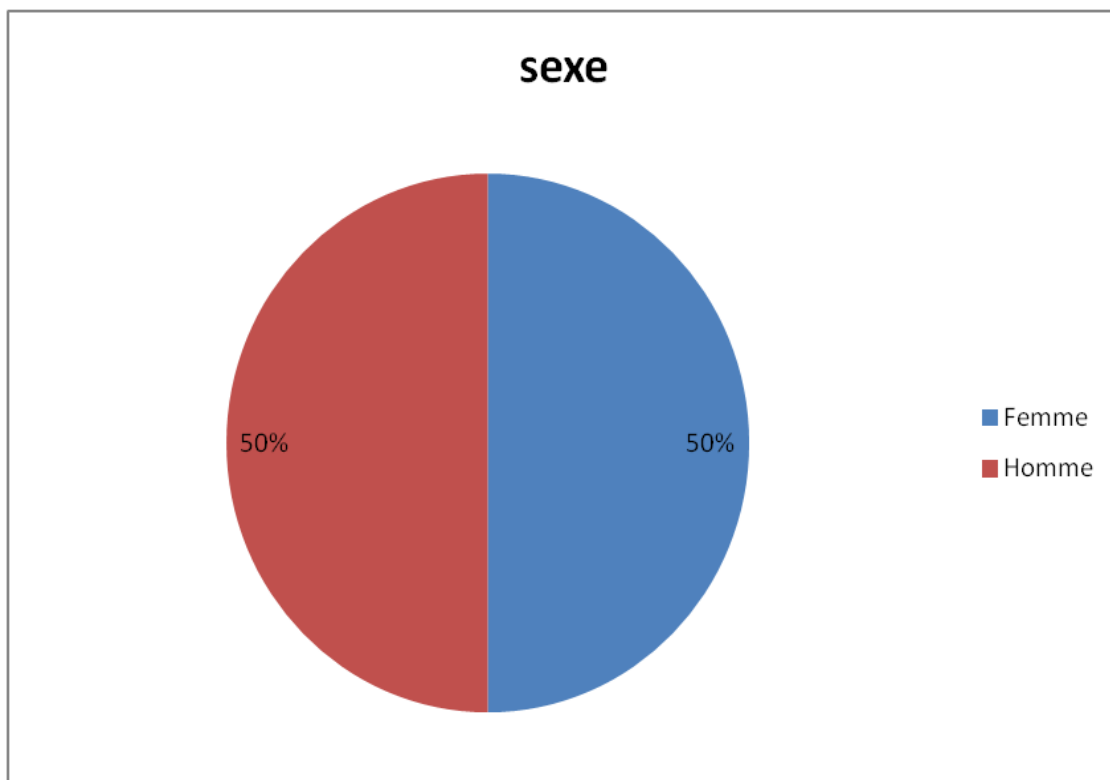


Figure 6 : Répartition des patients en fonction du sexe.

Dans notre série on note également une équivalence entre les deux sexes dans chaque MICI :

- 4 femmes et 4 hommes atteints de MC.
- 1 femme et 1 homme atteints de RCH.

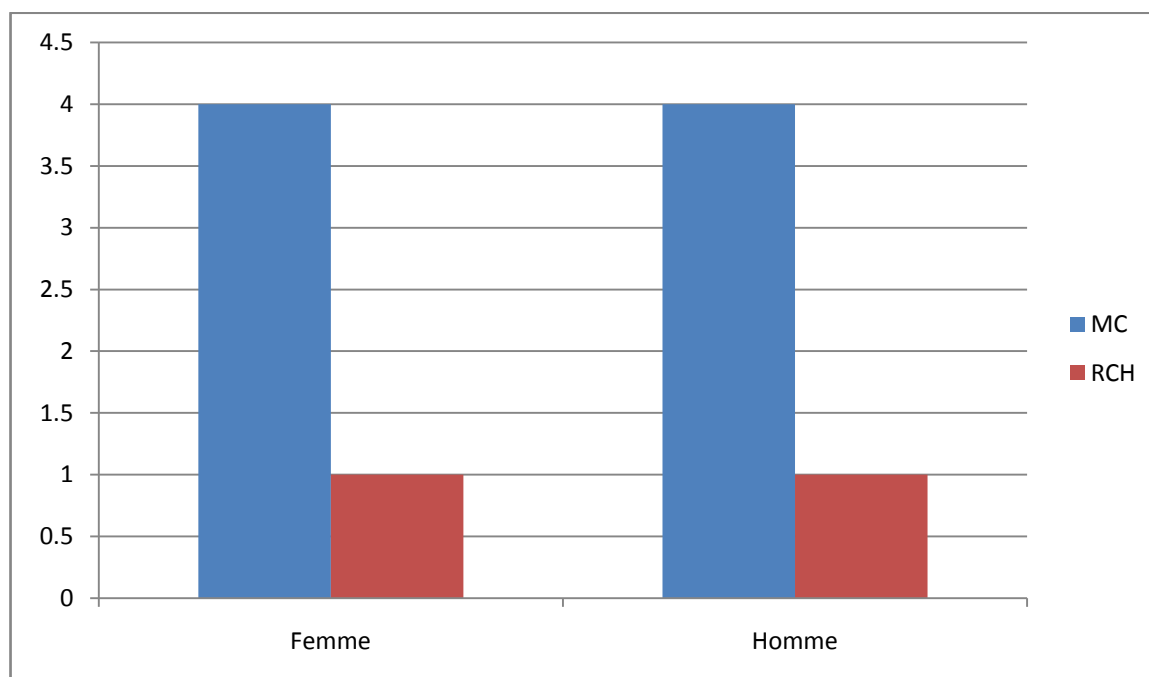


Figure 7 : Répartition des MICI selon le sexe

3. L'âge :

Dans notre série, la moyenne d'âge est de 38,2 +/- 9.25 ans avec des extrêmes allant de 22 à 51 ans ; un pic de fréquence dans la tranche d'âge 30-39 ans est noté.

Tranche d'âge	MC	RCH	Total
20-29	1	0	1
30-39	3	2	5
40-49	2	0	3
50-59	2	0	1
Total	8	2	10

Tableau 7 : Répartition des MICI en fonction de tranches d'âges.

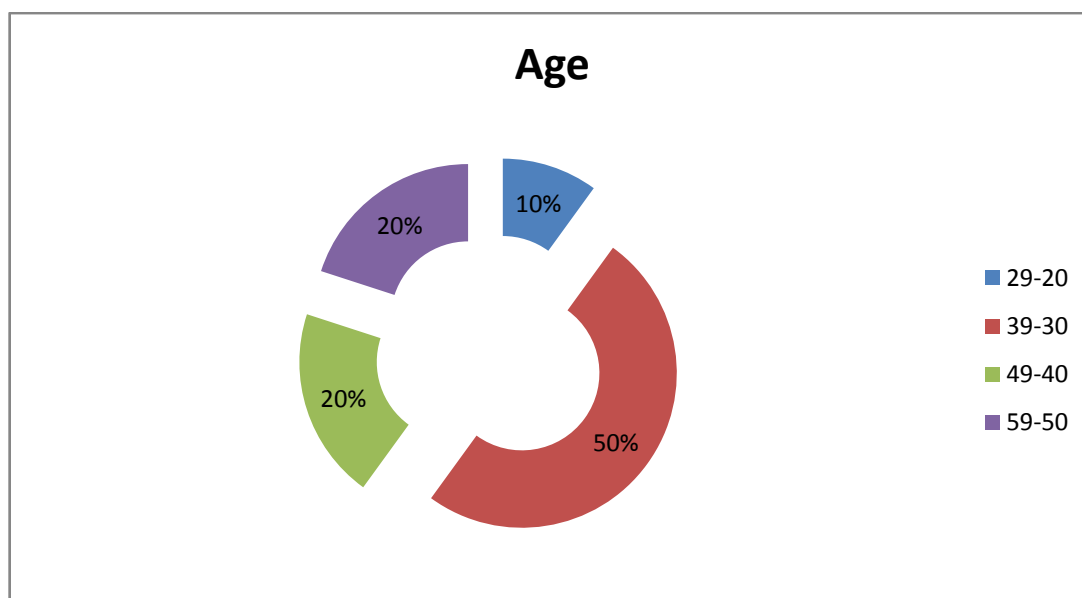


Figure 8 : la répartition des MICI en fonction tranche d'âges.

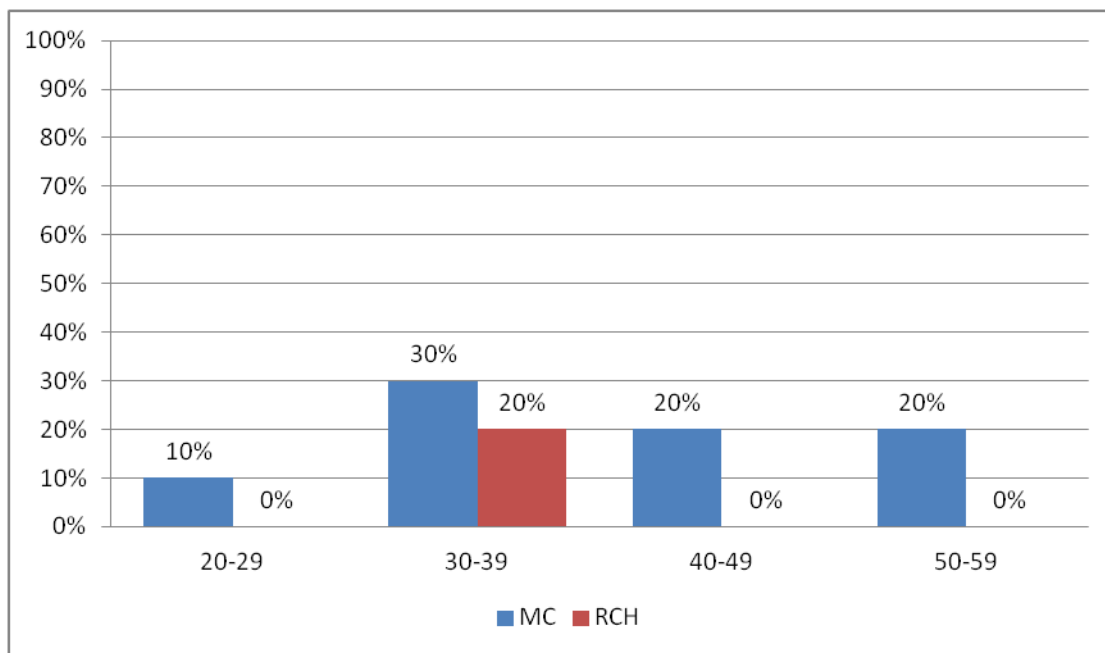


Figure 9 : Répartition en fonction de tranches d'âges et de type de MICI.

4. Topographie des lésions :

➤ **Maladie du crohn :**

- Atteinte iléale compliquée de sténose symptomatique : 4 cas
- Atteinte iléale avec une sténose inflammatoire : 2 cas
- Maladie de crohn colique : 2 cas.

➤ **RCH :**

- RCH colique gauche : un seul cas.
- RCH pan-colique : un seul cas.

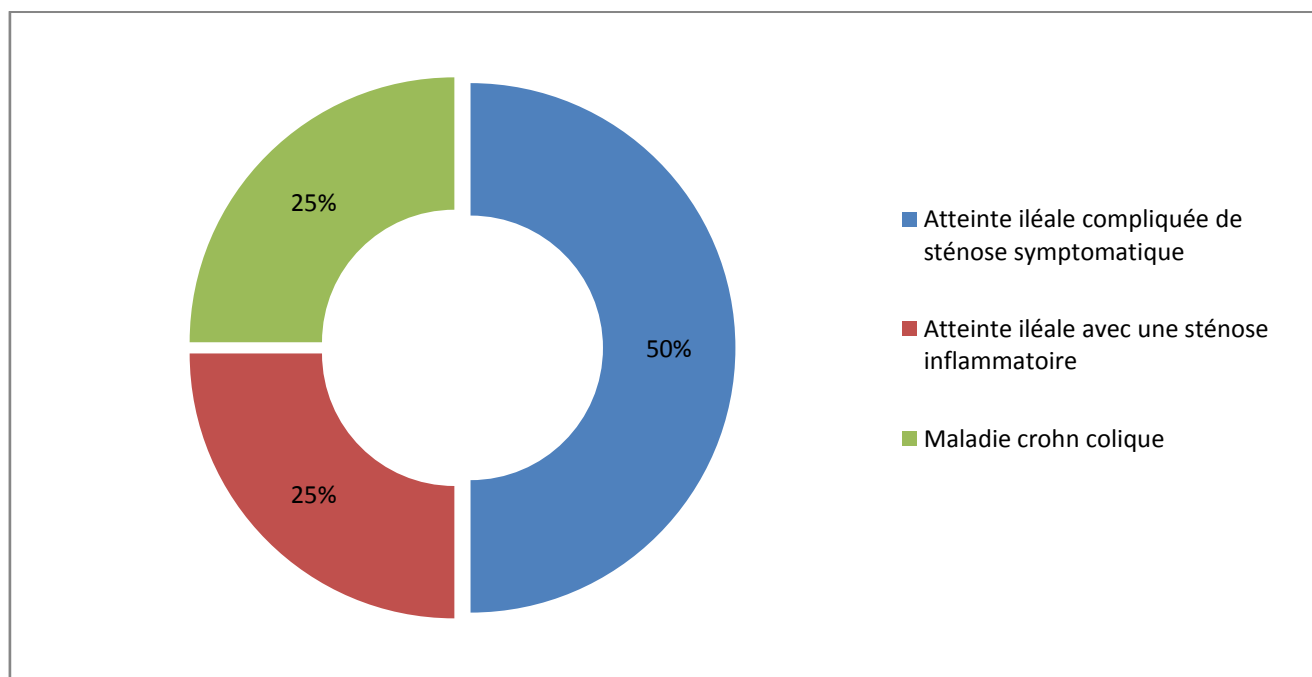


Figure 10 : Topographie des lésions chez les patients atteints de MC

II Traitement :

1. Les indications d'azathioprine :

Les indications d'AZA dans la MC étaient :

- Traitement postopératoire (résection iléo-colique) :4 malades
- Sténose ulcéreuse : 2 malades.
- Poussées rapprochées : 2 malades.

Pour la RCH, l'indication était représentée par la corticodépendance chez 2 malades.

Indication	MC		RCH		Total
	Homme	Femme	Homme	Femme	
Postopératoire	2	2	0	0	4
Corticodépendance	0	0	1	1	2
Poussées rapprochées	1	1	0	0	2
Sténose ulcéreuse	1	1	-	-	2

Tableau 8 : Indications des MICI en fonction du sexe et de type de MICI.

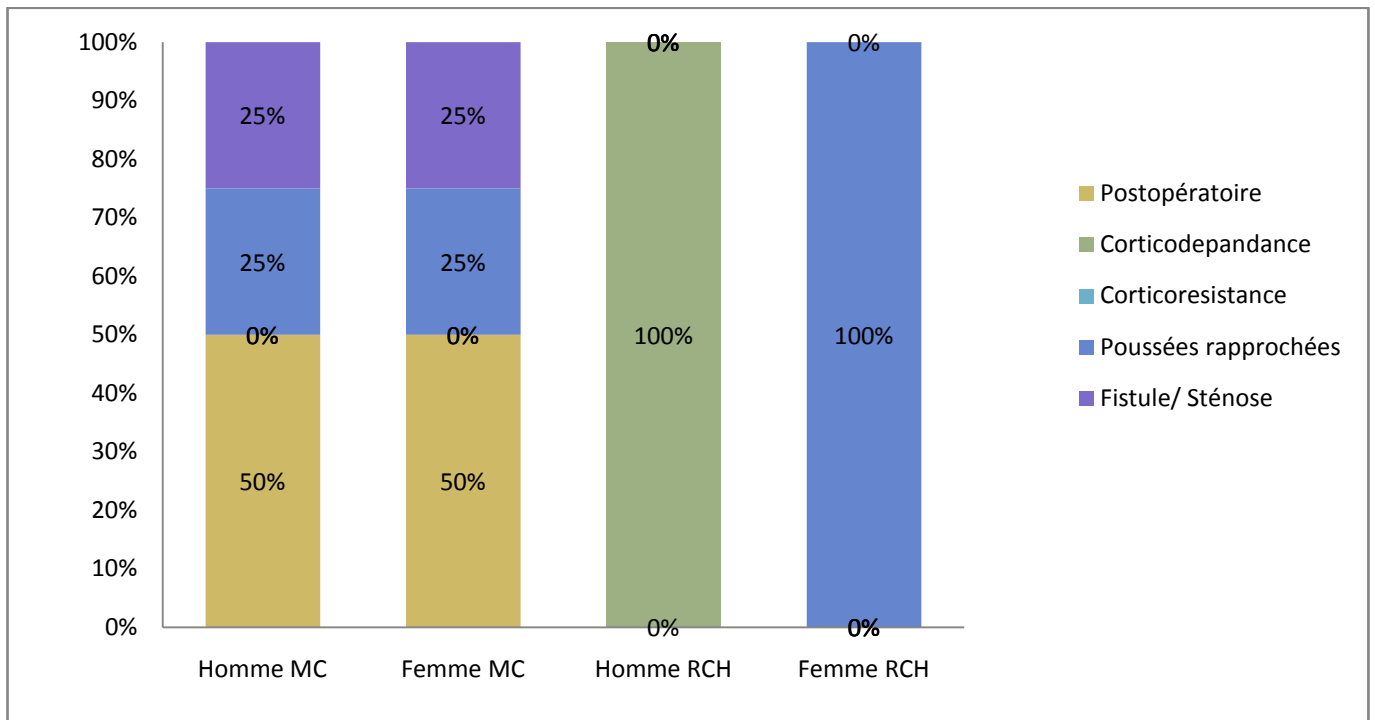


Figure 11 : Indications des MICI en fonction du sexe et de type de MICI.

2. La durée du traitement :

Dans notre série, la durée moyenne du traitement est de 25.8 +/- 16.7 mois avec des extrêmes allant de 7 mois à 60 mois

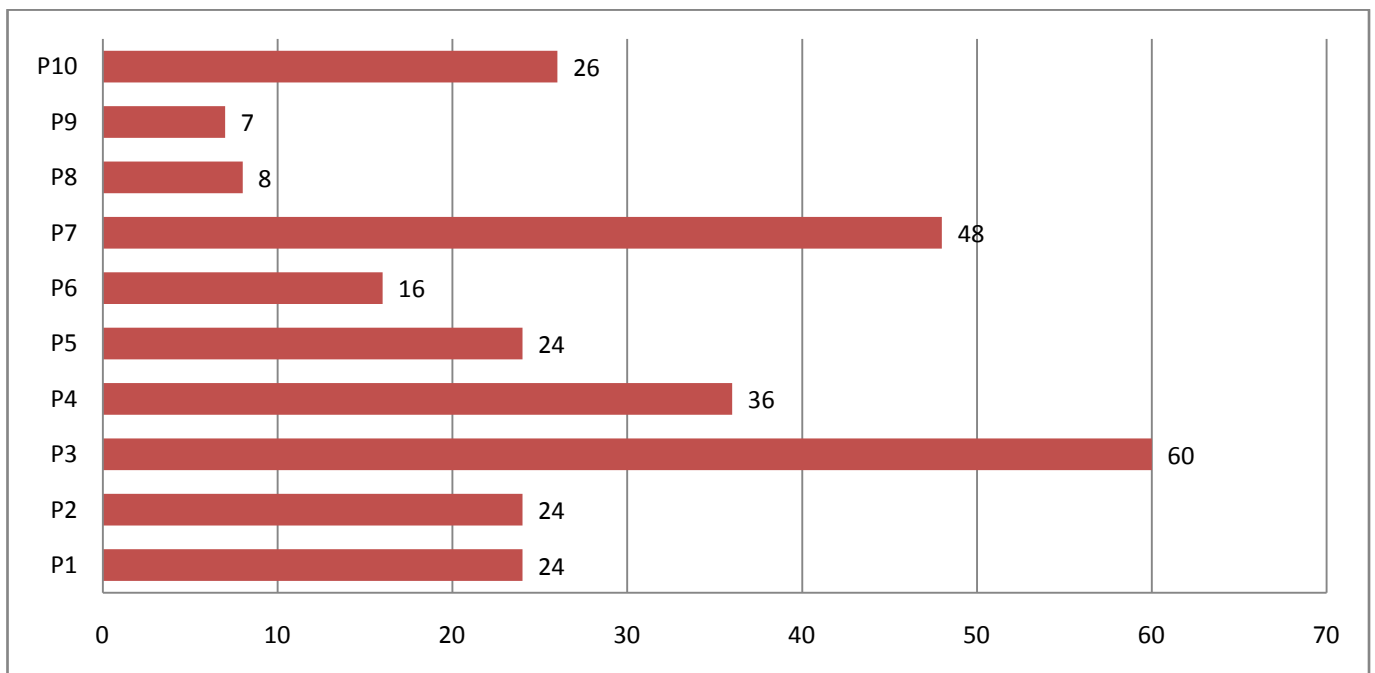


Figure 12 : Durée du traitement chez chaque patient.

3. Rémission clinique et biologique :

Évaluée à 6 mois et 12 mois :

➤ RCH

–obtenue chez 2 malades avec normalisation du transit et disparition de réctorragie. Normalisation de la CRP.

➤ MC :

–Malades opérés : absence de la symptomatologie après un suivi allant de 12 mois à 60 mois .Bilan infectieux normal

–malades non opérés : normalisation du transit et disparition des douleurs abdominales .La CRP est resté élevée (=20) chez un seul malade.

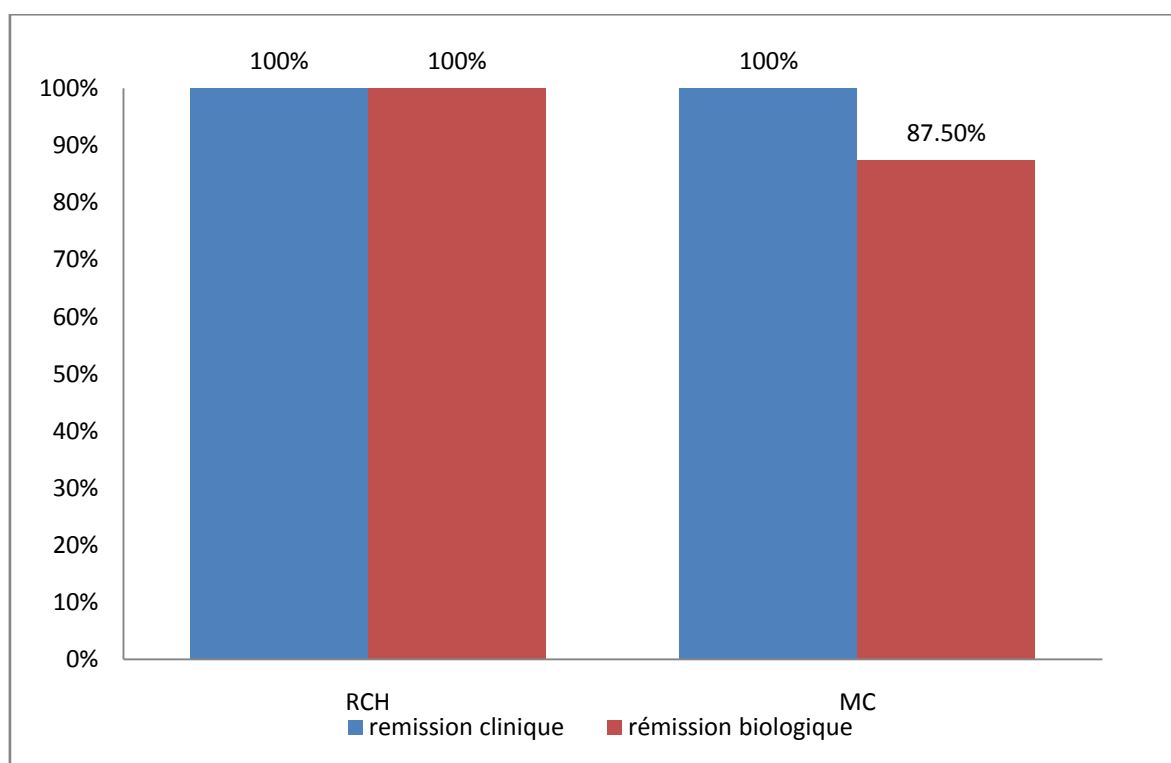


Figure 13 : Rémission clinique et biologique chez nos patients.

4. Rémission endoscopique :

➤ **Maladie de crohn :**

-Malades opérés :

*3 cas : iléo-coloscopie normale

* 1 cas : persistance de quelques ulcérations iléales (i 2 selon le score

Rutgeerts).

-Malades non opérés :

*Atteinte colique : cicatrisation des lésions coliques.

*Atteinte iléale : iléo-coloscopie a montré une sténose inflammatoire ulcérée chez un malade et une sténose fibreuse chez un autre.

➤ **RCH :**

Chez les 2 malades, iléo-coloscopie a montré la cicatrisation des lésions coliques.

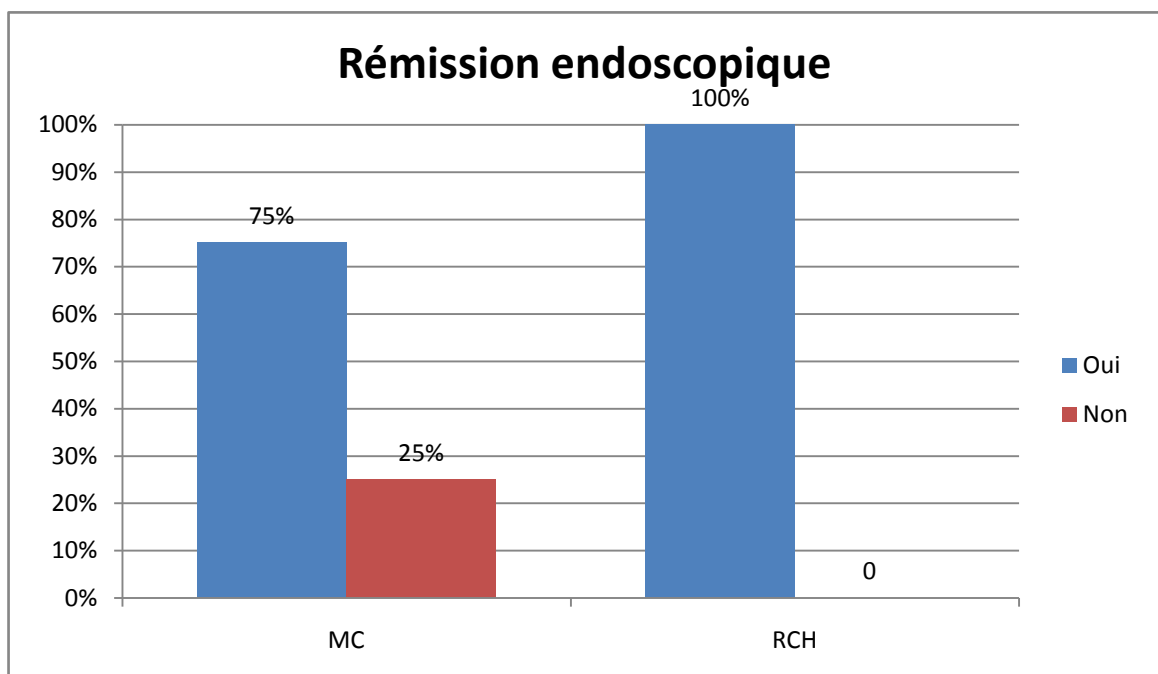


Figure 14 : Rémission endoscopique.

5. **Echec du traitement :**

Il s'agit d'un patient de 38 ans, non tabagique, ayant une maladie de crohn iléale avec une sténose inflammatoire.

Malgré l'obtention d'une rémission clinique, le malade avait toujours un syndrome inflammatoire modéré, une CRP à 20 avec une anémie ferriprive (9-10 g/l) nécessitant des injections répétées de fer injectable.

La coloscopie réalisée à 2 reprises objectivant la présence d'une sténose inflammatoire ulcérée.

Une escalade thérapeutique était justifiée devant le caractère actif de la maladie.

Après discussion multidisciplinaire, le patient a été proposé pour un traitement chirurgical. L'exploration chirurgicale a objectivé une fistule entéro-vésicale.

Le malade a bénéficié d'une résection iléo-colique droite avec fermeture de la brèche vésicale. Un traitement par les anti-TNF α sera envisagé.

6. **Tolérance :**

La tolérance était bonne chez tous nos malades.

DISCUSSION

I Epidémiologie :

1. Type de MICI :

Dans notre étude, MC prédominait avec 80% (8 patients) contre 20% (2 patients) pour la RCH.

Elle peut être comparée à celle de BENREBRIT et coll (Algérie) (43), caractérisée par une prédominance de la MC avec 83.3% des cas.

Mais dans la série d'ELAZZAOUI et coll (Maroc), il y avait une légère prédominance de la MC avec 58.3% contre 41.67 % pour la RCH (44).

2. Sex-ratio :

➤ Répartition des patients selon le sexe :

Dans notre étude, il est de 5H/5F soit 1, c'est un chiffre approximativement proche à celui des autres séries, Naija et coll (Tunis), a trouvé un sex-ratio de 1,1, avec une prédominance masculine (103/92). (45)

Mais dans la série d'Elazzaoui et coll, il y avait avec une prédominance féminine (180F/120H) avec un sex-ratio de 1.5 (44).

➤ Répartition des MICI selon le sexe :

Dans notre étude, on a trouvé un sex-ratio de 1 dans les deux types de MICI (MC : 4F/4H et RCH : 1F/1H). Par contre dans les autres études, on remarque une prédominance d'un sexe sur l'autre. La série Elazzaoui (44), a trouvé une prédominance féminine dans les deux types de MICI, le sex-ratio était de 1,57 pour Mc et de 1,4 pour RCH. Ces résultats sont en concordance avec une autre série marocaine (EL Yousfi et coll) (46). (Tableau 10)

Auteurs	Pays	Année	N	Sex-ratio	RCH	MC
El azzaoui et coll (44)	Rabat	2012	325	F/H	1,4	1,57
El Yousfi et coll(46)	Fès	2011	520	F/H	1,5	1,6
Hammad et al (47)	Algérie	2011	299	F/H	1,27	1,11
Notre série	Fès	2017	10	F/H	1	1

Tableau10 : présente sex-ratio selon certaines séries.

3. L'âge :

Dans notre série, la moyenne d'âge est de 38.2 +/- 9.2 ans avec des extrêmes allant de 24 ans à 51 ans ; un pic d'âge entre 30- 39 ans.

Notre série est âgée par rapport à celle de El azzaoui où l'âge moyen était de 33.7 +/- 11.5 ans, avec un pic d'âge 30-40 ans (44). Et de El Yousfi et coll où l'âge moyen était de 35 +/- 13 ans (46).

Auteurs	Pays	Âge Moyen (ans)	Pic d'âge
El Yousfi et coll (46)	Fès	35 +/- 13	-
El azzaoui et coll (44)	Rabat	33.7 +/- 11.5	30-40
Naija et coll (45)	Tunis	30	-
Notre série	Fès	38.2 +/- 9.2	30-39

Tableau 11 : l'âge moyen selon certaines séries.

II Traitement :

1. Indication d'azathioprine :

L'indication la plus fréquente dans notre étude était la maladie de crohn opérée dans 40% des cas (4 malades). Elle était suivie par la sténose ulcéreuse crohnienne et les poussées rapprochées dans 20% des cas chacun.

Pour les 20% restants l'indication était représentée par la RCH corticodépendante.

Ces résultats se rapprochent de ceux de BENREBRIT et coll (43). Pour la série Naija et coll, l'indication d'AZA était représentée principalement par des sténoses/fistules. (45).

	BENREBRIT et coll (43) (%)	Naija et coll (45)(%)	Notre série(%)
Corticodépendance	21.42	5.26	20
Corticorésistance	11.90	0	0
Postopératoire	35.71	10.55	40
fistules/Sténoses ulcérées	28.57	31.57	20
Poussées rapprochées	2.37	0	20
Poussées graves	0	21.05	0
MC étendue	0	10.55	0
Traitement d'entretien de colite grave	0	15.78	0

Tableau 12 : Indications d'Imurel selon certaines études.

2. **Rémission clinique et biologique :**

Dans notre série, la rémission clinique et « biologique » a été obtenue chez 9 patients, un seul patient atteint de MC a gardé un syndrome inflammatoire avec une anémie carentielle.

Après une durée de traitement allant de 7 à 60 mois, aucune rechute n'a été observée. Contrairement aux séries mondiales Ou le taux de rechutes étaient important respectivement de 26,6% et 38.46% dans les séries d'Andrews et coll (48) et Maté- Jiménez. (49).

Ce taux faible de rechute dans notre série s'expliquait par le nombre faible de cas et par l'absence de malades ayant une MICI sévère.

Auteurs	Année	Rechute clinique (%)
Maté- Jiménez et coll (49)	2000	38.46
Andrews et coll (48)	2009	26.5
Notre série	2017	0

Tableau 13 : Présente rechute clinique selon certaines études.

3. Rémission endoscopique :

La rémission endoscopique a été observée chez 8 patients soit 80%.

Un malade a gardé des ulcérations minimales (Rutgeerts i 2) n'ayant pas justifié une escalade thérapeutique. Le deuxième malade avait une sténose ulcérée avec une anémie récidivante considérée comme échec thérapeutique et ayant nécessité un traitement chirurgical.

les séries W.Reinish et coll (39) et E.Savarino et coll (50) ont montré des taux de rémission endoscopique respectif 63.34% et 64.7% des cas, Par contre la série Testa, a rapporté une rémission de 38.12% des cas. (51)

Auteurs	Année	RE (%)
Reinish et coll (39)	2010	63.34
Savarino et coll (50)	2013	64.7
Testa et coll (51)	2014	38.12
Notre série	2017	80

Tableau14 : Présente la rémission endoscopique selon certaines études.

4. Échec du traitement :

Dans notre série, un seul patient a présenté un échec à l'azathioprine soit 10%. On remarque que le taux d'échec thérapeutique observé dans notre étude est approximativement le tiers de celui observé dans l'étude de N. Naija soit 28.9%. (45)

CONCLUSION :

Au cours de ces dernières années, les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI) sont devenues des maladies vedettes et ont fait l'objet de nombreuses études. Les études ont permis des progrès sensibles sur le plan thérapeutique, en essayant de comprendre les différents mécanismes physiopathologiques.

Les immunosuppresseurs occupent aujourd'hui une place importante dans le traitement des MICI. L'Azathioprine constitue la principale classe d'immunosuppresseurs utilisée. Il est efficace pour le maintien en rémission cliniques et endoscopiques des MICI. Environ 80% des patients sont en rémission.

Sera-t-il possible de limiter l'évolution des MICI vers les complications chirurgicales ? Le recours aux biothérapies en sera-t-il modifié ? Obtiendra-t-on une meilleure cicatrisation muqueuse, objectif ambitieux qui s'impose désormais chez l'adulte ? Enfin, il conviendra d'intégrer la qualité de vie des patients, préoccupation incontournable dans les protocoles thérapeutiques.

RÉSUMÉS :

Résumé :

Les MICI évoluant par poussées d'intensité variable alternant avec des rémissions plus en moins complète et de durée variable.

En absence d'un traitement curatif, le traitement est purement suspensif visant à mettre les malades en rémission et à prévenir les rechutes.

Les immunosuppresseurs et notamment l'azathioprine constitue un traitement de choix dans cette indication.

Quelques questions persistent concernant la durée du traitement et la tolérance à long terme.

L'objectif de notre travail est d'évaluer les résultats thérapeutique à travers une étude rétrospective menée dans notre service ayant concerné une petite série de malades.

8 patients atteints de MC et 2 patients atteints de RCH ont été colligés. Le sexe ratio était de 1, l'âge moyen était de 38.2 ± 9.2 ans, la tranche d'âge 30-39 ans était la plus représentée.

Dans la MC l'azathioprine a été indiquée chez 4 malades opérés, 2 malades ayant une sténose ulcérée et 2 autres présentaient des poussées rapprochées. Quant à la RCH les deux malades mis sous azathioprine présentaient une corticodépendance.

La rémission endoscopique considérée actuellement comme l'objectif thérapeutique majeur a été obtenue chez 80% des malades, après une durée de traitement allant de 7 à 60 mois.

L'échec thérapeutique a été observé chez un seul malade atteint de MC.

Le traitement a été bien toléré chez tous nos patients.

Summary:

Inflammatory bowel disease (IBD) is characterized by variable intensity and variable duration alternating with remission almost complete.

In the absence of a curative treatment, the treatment is purely suspensive in order to put the patients in remission and to prevent relapses.

Immunosuppressant and especially azathioprine is a treatment of choice in this indication.

Some questions remain regarding the duration of treatment and long-term tolerance.

The objective of our work is to evaluate the therapeutic results through a retrospective study carried out in our department which concerned a small series of patients.

8 patients with CT and 2 patients with UC were collected. The sex ratio was 1, the average age was 38.2 +/- 9.2 years, the 30-39 age group was the most represented.

In the MC, azathioprine was indicated in 4 operated patients, 2 patients with ulcerated stenosis and 2 others with close relapses. As for the RCH, the two patients under azathioprine showed a corticoddependence.

Endoscopic remission currently considered as the major therapeutic goal was achieved in 80% of patients after a treatment period of 7 to 60 months.

Therapeutic failure was observed in a single patient with CD.

The treatment was well tolerated in all our patients.

خلاصة:

مرض التهاب الامعاء المزمن يتسم بالانتكاسات ذات شدة و مدة متغيرة تتخللها مدد يختفي فيها المرض تقريبا. في غياب شفاء كامل، العلاج هو وقف اعراض المرض ومنع الانتكاسات.

مثبطات المناعة وخاصة الأزوثيوبيرين هو العلاج المفضل في هذا الحالة.

ولا تزال هناك بعض الأسئلة فيما يتعلق بمدة العلاج والتسامح الطويل الأجل.

الهدف من عملنا هو تقييم النتائج العلاجية من خلال دراسة رجعية نفذت في قسمنا والتي تتعلق سلسلة صغيرة من المرضى.

تم جمع 8 مرضى من مرض كرون و مريضان من التهاب القولون التقرحي. وكانت نسبة الجنس 1، وكان متوسط العمر 38.2 +/- 9.2 سنوات، وكانت الفئة العمرية 30-39 الأكثر تمثيلا.

ثم استعمال الأزوثيوبيرين على 4 مرضى كرون بعد الجراحة ، و على مريضين يعانين من انسداد تقرحي و إثنين اخرين يعانين من إنتكاسات متقاربة . اما مريضا التهاب القولون التقرحي فقد كانا يعانين من إعتقاد المفرط للستيرويدات القشرية .

تم تحقيق مغفرة بالمنظار التي تعتبر حاليا الهدف العلاجي الرئيسي في 80% من المرضى بعد فترة العلاج من 7 إلى 60 شهرا.

لوحظ الفشل العلاجي في مريض واحد من مرضى كرون . كان العلاج جيد التحمل في جميع مرضانا.

BIBLIOGRAPHIE

- 1- Cadiot G, Galmiche J-P, Matuchansky C. Gastroentérologie, Paris : Ellipses, 2005 chapitre 46.
- 2-Joseph B. Kirsner: The Historical Basis of the Idiopathic Inflammatory Bowel Diseases; *Inflammatory Bowel Diseases*. 1995,1:2-26 0.
- 3- Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011; 140:1785-94.
- 4- Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 16.2012 Jan;142(1):46-54
- 5- Chouraki V, Savoye G, Dauchet L, et al. The changing pattern of Crohn's disease incidence in northern France: a continuing increase in the 10- to 19-year-old age bracket (1988-2007). *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:1133-42
- 6-WILLIAM BERREBI :Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique (item 118). *In: Hépatologie Gastro-entérologie; ESTEM* 2006, 40-56
- 7-Bernstein CN, Blanchard FF, Rawsthornen P et al. The prevalence of extraintestinal disease in inflammatory bowel disease: a populationbased study. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1116- 22.
- 8- Xavier Hébuterne Circonstances diagnostiques des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Gastro-entérologie et nutrition clinique, hôpital de l'Archet 2, CHU de Nice ; REV PRAT* 2014 :64 :1210-12.
- 9- Xavier Hébuterne : Moyens diagnostiques des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. . *Gastro-entérologie et nutrition clinique, hôpital de l'Archet 2, CHU de Nice ; REV PART* 2014 : 64, P 1217
- 10- Waugh N, Cummins E, Royle P, et al. Faecal calprotectin testing for differentiating amongst inflammatory and non-inflammatory bowel diseases:

- systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2013;17:15–19.
- 11–Lin JF, Chen JM, Zuo JH, et al. Meta-analysis: fecal calprotectin for assessment of inflammatory bowel disease activity. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:1407–15.
- 12–Panes J, Bouhnik Y, Reinisch W, et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *J Crohns Colitis* 2013;7:556–85.
- 13– Silverberg MS, Sansangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005;19:5A–36A.
- 14– Travis SP, Schnell D, Krzeski P, et al. Reliability and Initial Validation of the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity. *Gastroenterology* 2013;145:987–95.
- 15– Tontini GE, Vecchi M, Neurath MF, Neumann H. Advanced endoscopic imaging techniques in Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2014; 8:261–9.
- 16– Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1989;170:2–6.
- 17– Richard M. Gore, Emil J. Balthazar, Gary G. Ghahremani, Frank H. Miller: CT Features of Ulcerative Colitis and Crohn's Disease; *AJR* 1996; 167:6–7
- 18.–Saussure P., Bouhnik Y. Maladie de Crohn de l'adulte. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Gastro-entérologie, 9-057-G-10, 2007
- 19– Gore RM, Laufer I. Ulcerative and granulomatous colitis : idiopathic inflammatory bowel disease. Philadelphia: Saunders, 1994: 1098–141
- 20– Dr. Philippe BAUMER, LA MALADIE DE CROHN *Information pour les patients et leur famille, Association François-Aupetit (afa), septembre 2002, www.afa.asso.fr* septembre 2002 ; P :13

- 21– Colombe! JF, Rutgeerts P, Reinisch W et al. SONIC: a randomized, double-blind, controlled trial comparing infliximab and infliximab plus azathioprine in patients with Crohn's disease naïve to immunomodulators and biologic therapy. UEGW 2008.
- 22– Hanauer SB, Stromberg U. Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease: a metaanalysis of double-blind, placebo-controlled trials. Clin Gastroenterol Hepatol 2004; 2:379–388.
- 23– Sibia J. Corticoïdes et inflammation. *Rev Prat* 2003 ; 53 : 495–501
- 24– Modigliani R, Mary JY, Simon JF, et al. Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease: evolution on prednisolone. *Gastroenterology* 1990 ; 98 : 811–8.
- 25– Pearson DC et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn's disease ; A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995;122:132–142.
- 26– Colombel et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010;362:1383–95.
- 27–Bouhnik Y et al. Long-term follow-up of patients with Crohn's disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Lancet* 1996; 347: 215–219.
- 28–Timmer A, McDonald JW, Tsoulis DJ, Macdonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Sep 12;9.
- 29–Lowry PW et al. Measurement of thiopurine methyltransferase activity and -azathioprine metabolites in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2001;9:665–670.
- 30–Kandiel A et al. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2005;54: 1121–1125.
- 31–Beaugerie L et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines

for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet*. 2009 Nov 7;374(9701):1617–25.

32– Rahier JF, et al. *J Crohns Colitis*. 2009 Jun;3(2):47–91.

33–Feagan BG et al. Méthotrexate for the treatment of Crohn's disease . *N Engl J Med* 1995;332: 292–297.

34–Patel V et al. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4):CD006884.

35–Lichtiger S et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994;330: 1841–1845.

36–Ogata H et al. A randomised dose finding study of tacrolimus (FK506) therapy in refractory ulcerative colitis. *Gut* 2006;55: 1255–1262.

37–Markowitz J et al. 6–mercaptopurine+ prednisone therapy for newly diagnosed pediatric Crohn's disease: a prospective, multicenter placebo–controlled clinical trial. *Gastroenterology* 2000;119:895–902.

38–Ramadas et al. Natural history of Crohn's disease in a population–based cohort from Cardiff (1986–2003): a study of changes in medical treatment and surgical resection rates. *Gut* 2010;59:1200–6.

39–Reinisch W et al. Azathioprine versus mesalazine for prevention of postoperative clinical recurrence in patients with Crohn's disease with endoscopic recurrence: efficacy and safety results of a randomised, double–blind, double–dummy, multicentre trial. *Gut* 2010;59:752–9.

40– Colombel J–F, Yazdanpanah Y, Laurent F, Houcke P, Delas N, Marquis P. Qualité de vie dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Gastroentérologie clinique et biologique*. 1996, vol. 20, no12, pp. 1071–1077.

- 41-. Post S, Betzler M, von Ditfurth B, Schurmann G, Kuppers P, Herfarth C. Risks of intestinal anastomoses in Crohn' s disease. *Ann Surg* 1991; 213:37-42.
- 42- Michelassi F, Block GE. Surgical management of Crohn's disease. *Adv Surg.* 1993; 26:307-22
- 43- H.BENREBRIT, L.Benmokrane , T. HABRI, S.Dib, et coll,Thèse : IMMUNOSUPPRESSEURS ET MICI. Au niveau de service d'hépto-gastroentérologie (HGE) du CHU Tlemcen, Algérie ; 2013 :81-6.
- 44- Z.Elazzaoui, A Ibrahimi, H. Ennofous Krami, H.Chahed Ouazzani, L. Chahed Ouazzani : Les aspects épidémiologiques des MICI dans une population marocaine ;Hépto, Gastro Entérol,2012.27-35
- 45- Naija N, Mebazaa A, Aounallah A,et coll Dermato logic manifestations in inflammatory bowel disease in Tunisia. *Tunis Med* 2012; 90: 252-257.
- 46- El Yousfi, N Aqodad, DA Benajah,El Abkari, A Ibrahimi: La recto colite hémorragique à Fés : quels aspects épidémiologiques et clinique ;GASTROENTEROL clin et bio 2009,33
- 47-T Hammada,M-C. Lemdaoui, F Boutra, D.Zoughailech.et al : Aspects épidémiologiques des maladies inflammatoires de l'intestin dans une population algérienne *J Afr.Hépatol.Gastroentéro.*2011,5293-302
- 48- Maté-Jiménez J, Hermida C, Cantero-Perona J and Moreno-Otero R. 6-mercaptopurine or methotrexate added to prednisone induces and maintains remission in steroid-dependent inflammatory bowel disease. *Eur J Gastro-enterol Hepatol* 2000; 12: 1227-1233
- 49- J. M. ANDREWS*, S. P. L. TRAVIS_, P. R. GIBSON_ & C. GASCHÉ: Systematic review: does concurrent therapy with 5-ASA and immunomodulators in inflammatory bowel disease improve outcomes. *Aliment Pharmacol Ther* 2009 ; p459-69

50-. Savarino E, Bodini G, Dulbecco P, et coll. Adalimumab is more effective than azathioprine and mesalamine at preventing postoperative recurrence of Crohn's disease: a randomized controlled trial. Am J Gastroenterol 2013; 108: 1731-1742.

51-A. Testa, A. Rispo, M. Rea, et coll . Castiglione: Clinical Medicine and Surgery, University "Federico II" of Naples, Naples, Italy: DIFFERENT PROFILE OF EFFICACY OF THIOPURINES IN ULCERATIVE COLITIS AND CROHN'S DISEASE . UEG Week 2014 ; OP012

ANNEXES

Score de Mayo pour l'évaluation de l'activité de Crohn		
Recueil du CDAI (à remplir par le médecin à partir de la fiche d'autoévaluation remplie par le patient la semaine précédant la visite)		
Calcul du CDAI : les données sont recueillies sur une semaine à l'aide de la carte journalière remise au patient. La fiche de recueil original est un document source à garder dans le dossier du patient.		
Nombres de selles liquides ou très molles		x 2
Douleurs abdominales : (0 = aucune ; 1 = légères ; 2 = moyennes ; 3 = intenses)		x 5
Bien-être général : (0 = bon ; 1 = moyen ; 2 = médiocre ; 3 = mauvais ; 4 = très mauvais)		x 7
Autres éléments liés à la maladie : – arthrite, arthralgie – fissure, fistule, abcès anal ou périmrectal – iritis, uvéite – autre fistule – érythème noueux, <i>Pyoderma gangrenosum</i> – fièvre > 38 °C dans la dernière semaine – stomatite aphteuse		x 20
Prise d'antidiarrhéiques : (0 = non ; 1 = oui)		x 30
Masse abdominale : (0 = absente ; 1 = douteuse ; 5 = certaine)		x 10
Hématocrite : Hématocrite = % Ajouter ou soustraire selon le signe : – hommes : 47 - Hte = – femmes : 42 - Hte =		x 6
Poids : (Poids théorique* - Poids actuel) / Poids théorique*		x 100
CDAI =		

Annexe 1: Crohn's disease Index of Severity.

* Les chiffres avec virgule seront arrondis au chiffre supérieur si le chiffre après la virgule est ≥ 5 et au chiffre inférieur si le chiffre après la virgule est < 5 . D'après www.getaid.org.

*CDAI: Crohn's disease Index of Severity.

Score de Mayo pour l'évaluation de l'activité de la rectocolite hémorragique	
Critère	Points
Fréquence des selles par jour	<ul style="list-style-type: none"> - normal : 0 - 1 à 2 selles : 1 - 3-4 selles : 2 - > 5 selles : 3
Saignement rectal	<ul style="list-style-type: none"> - absence de sang : 0 - traces de sang inférieurese à 50 % : 1 - rectorragie évidente la plupart du temps : 2 - saignement en-dehors des selles : 3
Observation endoscopique	<ul style="list-style-type: none"> - muqueuse normale : 0 - érythème, muqueuse discrètement inflammatoire, diminution du schéma vasculaire, friabilité : 1 - érythème important, érosions, perte du schéma vasculaire : 2 - ulcérations, hémorragies spontanées : 3
Évaluation globale du médecin	<ul style="list-style-type: none"> - normal : 0 - maladie légère : 1 - maladie modérée : 2 - maladie sévère : 3

Annexe 2 : score de mayo