

Maladie de Crohn et colite ulcéreuse – l'essentiel pour les non-gastro-entérologues

Pascal Frei, Luc Biedermann, Gerhard Rogler

Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Departement für Innere Medizin, UniversitätsSpital Zürich

Quintessence

- En Suisse, environ 12 000–16 000 patients souffrent d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin.
- Sur le plan étiologique, des facteurs génétiques et environnementaux sont impliqués dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, mais à l'heure actuelle, il n'existe pas de tests génétiques pouvant être utilisés dans la pratique.
- Les corticostéroïdes sont très efficaces dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, mais leur utilisation à long terme doit impérativement être évitée.
- Dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, les immunosuppresseurs présentent un grand intérêt thérapeutique et un faible risque, qui doit être abordé.
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (et probablement aussi les antibiotiques comme la pénicilline) déclenchent souvent des poussées et ils devraient dans la mesure du possible être évités.



Pascal Frei

Gerhard Rogler a été consultant pour Abbott, Essex/MSD, FALK, Flamentera, Novartis, Roche, Tillots, UCB et Vifor; il a reçu des honoraires d'orateur de Abbott, Essex/MSD, FALK, Tillots, UCB et Vifor. Il a perçu une subvention de recherche de Abbott, Ardeypharm, Essex/MSD, FALK, Flamentera, Novartis, Roche, Tillots, UCB, Vorfor et Zeller.

Introduction

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI, en anglais *inflammatory bowel disease* ou en abrégé IBD) sont subdivisées en maladie de Crohn, en colite ulcéreuse et – si la MICI ne peut pas être classifiée de façon formelle – en colite indéterminée (qui est aussi depuis peu dénommée *inflammatory bowel disease type unclassified* dans la terminologie internationale). Les MICI se manifestent le plus souvent entre l'âge de 20 et 30 ans, mais en principe, la première manifestation peut survenir à tout âge (particulièrement pour la colite ulcéreuse). Comme il s'agit de maladies chroniques, les patients atteints de MICI peuvent également être amenés à consulter à tout âge.

Dans la majorité des études épidémiologiques, la colite ulcéreuse est légèrement plus fréquente que la maladie de Crohn. Les deux affections sont plus fréquentes en Europe du Nord qu'en Europe du Sud [1]. En Suisse, environ 12 000–16 000 patients sont atteints d'une MICI. Ces maladies sont nettement plus fréquentes dans les pays ayant un «mode de vie américano-européen» par rapport aux autres régions du monde. Toutefois, leur incidence est également en forte augmentation entre autres dans les pays asiatiques, qui connaissent un développement fulgurant et dont le mode de vie «s'occidentalise». Il est ainsi supposé que des facteurs environnementaux contribuent à la survenue des MICI.

Dans cet aperçu, nous souhaitons dans un premier temps présenter quelques points essentiels relatifs à la physio-

pathologie et au diagnostic des MICI. La deuxième partie résume brièvement le schéma thérapeutique par paliers qui est utilisé dans la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse. Néanmoins, l'objectif ultime de cet article est de discuter, dans une troisième partie, de 10 points principaux qui sont essentiels dans la pratique quotidienne, également pour les médecins non-gastro-entérologues.

Physiopathologie, évolution et diagnostic des MICI

Sur le plan étiologique, à la fois une prédisposition génétique et des facteurs environnementaux jouent un rôle majeur dans la survenue des MICI [2]. Ainsi, 20–30% des patients ont une anamnèse familiale positive; pour les jumeaux, si l'un est atteint d'une MICI, l'autre a un plus grand risque de développer la maladie en cas de gémellité monozygote qu'en cas de gémellité hétérozygote. Le facteur *génétique* le plus connu, mais qui est loin d'être le seul, est le gène NOD2, un récepteur intracellulaire de composants bactériens dont des variants spécifiques sont présents chez 20–30% des patients atteints de la maladie de Crohn. Récemment, des polymorphismes pertinents sur le plan physiopathologique ont également été découverts dans certains gènes de l'autophagie (par ex. dans le gène ATG16L1), qui sont essentiels pour la dégradation des bactéries intracellulaires [3]. Depuis lors, plus de 70 gènes à risque ont été identifiés pour la maladie de Crohn, contre plus de 30 pour la colite ulcéreuse. Toutefois, tous ces gènes à risque ne peuvent expliquer qu'environ un quart des cas.

Actuellement, il n'existe pas de tests génétiques dont l'utilisation dans la pratique serait pertinente pour le diagnostic des MICI, comme en témoignent les chiffres suivants. Un patient sans gène à risque (par ex. pas de variants NOD2) a un risque absolu de développer une MICI de 0,2 à 0,3%. En présence d'un gène à risque (variants NOD2), le risque augmente de quatre à cinq fois. Ainsi, le risque absolu de développer une maladie de Crohn n'est que d'env. 1–1,5% chez les porteurs de la mutation NOD2. Comme 40% des patients atteints de la maladie de Crohn présentent des variants NOD2, au même titre que 10% des sujets sains (qui sont plus de 100 fois plus nombreux), le nombre de sujets non malades ayant un test génétique positif serait beaucoup plus élevé que le nombre de sujets malades ayant un test positif. Réaliser une analyse génétique pour le diagnostic des MICI n'aurait dès lors aucun sens, malgré les grands progrès accomplis dans la compréhension des facteurs de risque génétiques.

Les études épidémiologiques fournissent des renseignements utiles sur l'implication de *facteurs environnementaux*. Les MICI sont plus fréquentes dans les pays occiden-

taux industrialisés, particulièrement dans les zones urbaines et chez les personnes ayant un niveau d'éducation élevé. Parmi les facteurs environnementaux potentiellement impliqués figurent des agents infectieux, des facteurs alimentaires, des médicaments (comme les antibiotiques) et des toxines [4]. Par ailleurs, un niveau d'hygiène trop élevé durant l'enfance semble également constituer un facteur de risque de la maladie de Crohn [5]. Quelle est la différence entre la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse? Dans la maladie de Crohn, l'inflammation peut en principe toucher l'ensemble du tractus intestinal, mais affecte de préférence la partie distale de l'intestin grêle («iléite terminale») et/ou le côlon («colite de Crohn»). Il s'agit d'une inflammation transmurale en partie granulomateuse, qui peut également toucher la séreuse et les ganglions lymphatiques régionaux. Toutefois, des granulomes ne sont plus que retrouvés dans de rares cas à la biopsie. Ainsi, il est souvent difficile pour les pathologistes de poser un diagnostic univoque. Par conséquent, le diagnostic ne repose pas exclusivement sur les résultats pathologiques ou histologiques, mais bien plus sur les caractéristiques cliniques, en tenant compte de toutes les données disponibles. La maladie de Crohn s'illustre par son caractère discontinu, avec une atteinte souvent concomitante de portions du tractus intestinal distantes les unes des autres (*skip lesions*).

La colite ulcéreuse se limite à la muqueuse du côlon et s'étend d'une manière continue à partir du rectum dans la portion distale du côlon, plus rarement dans l'ensemble du côlon. Il existe de rares cas dans lesquels le rectum est épargné ou dans lesquels la colite distale s'accompagne de taches inflammatoires au niveau du caecum (*cecal patch*). Le diagnostic des MICI est complexe. Il n'existe pas de test permettant de confirmer ou d'exclure une MICI. Ainsi, la pose du diagnostic repose toujours sur la prise en compte des aspects cliniques, endoscopiques, histologiques, radiologiques et biochimiques.

Avec quels symptômes un patient atteint de MICI se présente-t-il chez le médecin de famille?

Les patients atteints de MICI ne présentent pas uniquement des symptômes abdominaux, même si les symptômes dominants sont des diarrhées chroniques avec ou sans sang (parfois également constipation en cas de maladie de Crohn) et des douleurs abdominales récidivantes. L'épuisement, la fatigue et les nausées sont également des symptômes fréquents. Dans la pratique quotidienne, il est essentiel de reconnaître les symptômes extra-intestinaux et de les traiter. D'autres symptômes peuvent être présents dès le début ou survenir avec l'évolution de la maladie, notamment des douleurs articulaires (arthropathies simples non inflammatoires, spondylarthrite, oligoarthritis), des altérations cutanées (érythème noueux, pyodermites phagédénique), des inflammations oculaires (uvéite, iritis, conjonctivite) et une température subfébrile. C'est uniquement en connaissant les symptômes potentiels et en adoptant une démarche diagnostique ciblée qu'il est possible de réduire le délai souvent long entre l'apparition des premiers symptômes et la pose du diagnostic.

Dans une étude pas encore publiée, la *Swiss IBD cohort study* (SIBDCS), qui a inclus plus de 2000 patients atteints

de MICI, le délai jusqu'au diagnostic était d'environ un an pour la colite et il pouvait même atteindre trois ans pour la maladie de Crohn. Ce délai s'explique d'une part par le fait que les patients consultent souvent uniquement le médecin (de famille) après plusieurs mois; d'autre part, il est également lié à un diagnostic posé tardivement après la première consultation médicale [6].

Schémas thérapeutiques en cas de maladie de Crohn et de colite

Les recommandations ECCO, qui sont régulièrement mises à jour, fournissent une synthèse très détaillée et actuelle du traitement contemporain de la maladie de Crohn et de la colite [7–10]. Pour un aperçu compact, il existe depuis peu un résumé en langue allemande [11, 12]. Dans cette section, nous souhaitons présenter très brièvement les médicaments disponibles, dont l'utilisation dépend d'une part du degré de sévérité de la maladie et d'autre part, du profil inflammatoire.

Maladie de Crohn

En cas de poussée aiguë de la maladie de Crohn, les corticostéroïdes constituent les médicaments de choix pour le début du traitement. En cas d'iléite terminale légère à modérée, le budésonide (9 mg/j), qui possède une bonne efficacité iléo-caecale, devrait être utilisé car à efficacité quasiment égale, il est associé à nettement moins d'effets indésirables que les autres corticostéroïdes. En cas d'échec de ce traitement ou de poussées sévères touchant l'iléon ou le côlon, le traitement conventionnel par prednisone (à court terme, jusqu'à 60 mg; ensuite, réduction progressive de la dose; durée totale du traitement ne devant pas dépasser 3 mois) reste indiqué. Il n'est pas pertinent d'administrer plus de 60 mg de prednisone.

Les immunosuppresseurs, en première ligne l'azathioprine, sont utilisés afin d'éviter un traitement au long cours par corticostéroïdes, avant tout en cas de maladie de Crohn chroniquement active. Les alternatives en cas de non-réponse à l'azathioprine sont le méthotrexate ou les anticorps anti-TNF (infliximab, adalimumab, certolizumab). Ces médicaments sont utilisés avec succès durant des mois (voire des années) dans les formes évolutives sévères, afin d'obtenir une rémission de la maladie. Nous n'aborderons pas dans cet article le traitement complexe et interdisciplinaire des fistules [13] qui, d'après nous, doit intervenir dans des centres spécialisés. Les fistules péri-anales sont les plus fréquentes mais en principe, des fistules peuvent se développer dans toute la région abdominale (entéro-entérale, entéro-cutanée, entéro-vésicale, entéro-vaginale).

Colite ulcéreuse

Les 5-aminosalicylés (5-ASA) constituent la pierre angulaire du traitement de la colite; ils peuvent à la fois être administrés par voie orale et par voie rectale («traitement topique»). En cas de proctite ulcéreuse, les suppositoires sont supérieurs aux lavements car ils exposent plus efficacement le rectum au principe actif. En cas de colite gauche, les mousses ou lavements sont en revanche indiqués; en cas d'atteinte en amont de l'angle colique gauche, les traitements oraux sont indiqués. En cas d'inflammation de la partie gauche, le traitement topique est plus

efficace que le traitement oral, ce qui devrait toujours être gardé à l'esprit. L'idée reçue fréquente qu'un traitement local par mousse ou lavement est désagréable s'avère inexacte pour la grande majorité des patients. En cas de prise combinée de 5-ASA par voie orale et par voie topique, leurs effets sont renforcés par rapport à la prise séparée des deux formulations.

En cas de poussées plus sévères, tout comme dans la maladie de Crohn, la prednisone est utilisée par voie orale à une dose de 40 à 60 mg. En cas de poussées très sévères, la prednisone devrait être administrée par voie intraveineuse. En cas de poussées fulminantes, le traitement fait appel à l'infliximab ou à la ciclosporine par voie intraveineuse pour induire une rémission, suivi d'un traitement au long cours par infliximab ou immunosuppresseurs classiques (azathioprine, rarement tacrolimus) pour maintenir la rémission. A notre avis, les traitements immunosuppresseurs par ciclosporine ou tacrolimus en cas de colites sévères devraient également être conduits dans des centres spécialisés.

Dans les lignes suivantes, nous vous proposons des conseils pratiques sous la forme de *10 Dos and Don'ts*. Ces conseils ont pour but d'optimiser le traitement, mais ils doivent également permettre de dissiper les éventuels malentendus.

Les 10 *Dos and Don'ts*

1. Les corticostéroïdes sont efficaces, mais leur prise sur le long terme est à éviter

Les corticostéroïdes à dose élevée constituent un traitement puissant en cas de poussée de MICI. En cas de poussée aiguë de maladie de Crohn, le *Number Needed to Treat* (NNT) s'élève à 2–3 [14, 15]. Par voie orale, la prednisone est administrée à une dose de 40 à 60 mg. Néanmoins, dans certaines situations, le traitement oral est insuffisant et il faut alors passer à des corticostéroïdes par voie intraveineuse. En cas de poussée aiguë de colite, les recommandations préconisent une dose de 4×100 mg de Solu-Cortef® i.v. (ou équivalent), ce qui constitue aussi probablement un traitement pertinent en cas de poussée sévère de maladie de Crohn. Même si cela n'a pas été clairement démontré dans des études, nous recommandons l'administration de prednisone plusieurs fois par jour.

En raison des effets indésirables connus des corticostéroïdes, des complications fréquentes (telles que perforations et abcès) en cas d'administration prolongée et du fait que les corticostéroïdes ne sont pas appropriés pour le maintien d'une rémission, il convient d'éviter un traitement à long terme par corticostéroïdes. Ainsi, le terme de MICI «cortico-dépendantes» ne devrait même pas exister. Dans les formes évolutives sévères également, l'objectif doit être d'instaurer un traitement d'entretien *non stéroïdien*. Chez de nombreux patients, ce traitement fait appel à l'azathioprine ou à la 6-mercaptopurine. L'azathioprine (Imurek®, Azarek®, Azaimun®) est administrée à une dose de 2 à 2,5 mg/kg de poids corporel, idéalement en augmentant progressivement la dose (50 mg le soir durant une semaine, puis augmentation progressive jusqu'à la dose cible mentionnée). Chez environ 10–15% des patients, ce médicament est associé à des effets indésirables «gênants» (symptômes grippaux, nausées, lourdeurs d'es-

tomac, douleurs musculaires, douleurs articulaires, alopecie); dans environ 10% des cas, des effets indésirables plus graves (hépatite, pancréatite, myélosuppression) imposent un arrêt du traitement. En cas de survenue d'effets indésirables «gênants», il est tout à fait possible que les patients tolèrent bien la 6-mercaptopurine, un médicament apparenté mais malheureusement beaucoup plus cher (Purinethol®, à une dose de 1 à 1,5 mg/kg de poids corporel). Sous azathioprine, une rémission peut être obtenue chez un peu moins de $\frac{2}{3}$ des patients qui tolèrent le médicament. Néanmoins, ce traitement n'a de sens que s'il est poursuivi sur le long terme (durant plusieurs années), ce qui doit bien être expliqué aux patients.

Le méthotrexate est un traitement alternatif possible en cas de maladie de Crohn. Nous l'administrons à une dose de 25 mg s.c. pour induire une rémission et à une dose hebdomadaire de 15 mg s.c. (ou i.m. ou p.o.) pour maintenir la rémission, toujours en association avec une substitution d'acide folique au minimum 2 jours après la prise du méthotrexate (phrase mnémotechnique en anglais: «Methotrexate on Monday, 5 mg folic acid on Friday»).

Depuis plusieurs années déjà, les anticorps anti-TNF, souvent aussi appelés médicaments biologiques, ont fait leurs preuves pour induire une rémission ainsi qu'en tant que traitement d'entretien non stéroïdien. En Suisse, trois produits sont autorisés pour le traitement de la maladie de Crohn, notamment l'infliximab (Remicade®) toutes les 8 semaines par voie i.v., l'adalimumab (Humira®) toutes les 2 semaines par voie s.c. et le certolizumab pegol (Cimzia®) toutes les 4 semaines par voie s.c. Actuellement, seul l'infliximab est autorisé pour le traitement de la colite.

Ces derniers temps, l'utilisation agressive d'anticorps anti-TNF, associés ou non à l'azathioprine, a fait l'objet de nombreuses discussions, mais elle permet pourtant une rémission plus rapide et sans stéroïdes en cas de maladie de Crohn [16]. En portant un regard critique sur ce point, il faut néanmoins reconnaître que l'administration régulière d'un traitement d'association est à l'origine du surtraitement de nombreux patients (par rapport à la monothérapie par infliximab, le traitement d'association est uniquement associé à une meilleure efficacité chez un peu plus de 10% des patients traités). Par ailleurs, l'avantage fourni par le traitement d'association s'estompe avec le temps; pour cette raison, après 6 mois de traitement d'association, nous passons le plus souvent à une monothérapie par anticorps anti-TNF. Cette mesure permet non seulement de faire des économies, mais elle permet également de limiter les effets indésirables potentiels d'une double immunosuppression (qui dure parfois des années). Le moyen le plus simple et le plus économique pour limiter la prise de corticostéroïdes dans la maladie de Crohn est l'arrêt du tabagisme chez les fumeurs. Un sevrage tabagique total (!) a un effet positif démontré dans la maladie de Crohn [17], ce qui n'est malheureusement pas valable dans la colite ulcéreuse où le tabagisme exerce un effet protecteur.

2. Ne pas opérer trop tôt

Dans la maladie de Crohn, les traitements médicamenteux ont pour objectif d'éviter les symptômes et les opérations répétées. L'efficacité des traitements anti-inflammatoires et immunosuppresseurs pour induire et maintenir une rémission a été décrite ci-dessus. Il existe de plus en plus d'indices suggérant que ces traitements réduisent la

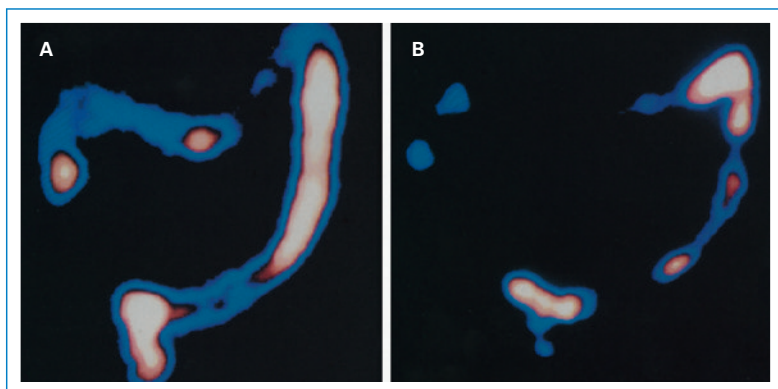


Figure 1

Mousses et lavements en tant que traitement topique.

Aussi bien les mousses (A) que les lavements (B) sont appropriés pour le traitement topique jusqu'à l'angle colique gauche. Toutefois, les mousses se répartissent plus uniformément que les lavements [24].

fréquence des opérations [18]. Dans les évolutions sévères de colite ulcéreuse également, les nouveaux médicaments (ciclosporine, tacrolimus, infliximab) réduisent significativement le taux de colectomies. Ainsi, dans des formes évolutives sévères, une tentative de traitement avec ces médicaments sur une durée limitée devrait être évaluée. De tels traitements («de secours») devraient être réservés aux centres ayant une expérience conséquente. Il est certes important d'être familiarisé avec les substances mentionnées ci-dessus, mais il est encore beaucoup plus décisif de ne pas manquer le moment auquel une opération est tout de même nécessaire (voir ci-dessous).

3. Ne pas opérer trop tard

Malgré les succès remarquables associés aux traitements médicamenteux, un traitement chirurgical doit être envisagé en temps opportun, faire l'objet d'une concertation interdisciplinaire et être abordé avec le patient. Dans les évolutions sévères de MICI, la nécessité d'une opération ne doit pas être perçue comme un échec du patient, du gastro-entérologue ou des médicaments. Dans le cas de l'iléite terminale, mises à part l'azathioprine et la prednisone, la résection iléo-caecale précoce est également considérée comme une option thérapeutique pertinente dans les recommandations ECCO. Il faut retenir que les résections sont réalisées dans une optique d'épargne intestinale car dans les résections généreuses, les «marges de sécurité» n'ont pas une influence positive sur le risque de récurrence. De même, la réalisation de stricturoplasties avec épargne intestinale doit être discutée en cas de sténoses cicatricielles («fibrosténoses») pour lesquelles le traitement à long terme par immunosuppresseurs/médicaments biologiques, qui est onéreux et potentiellement associé à de nombreux effets indésirables, ne peut pas être efficace.


Tout particulièrement après les résections, il convient d'envisager un traitement médicamenteux pertinent visant à prévenir les récurrences. Dans tous les cas, le patient doit être informé que la maladie de Crohn ne peut pas être guérie par le biais d'une intervention chirurgicale et qu'il est judicieux de suivre une prophylaxie des récurrences. Le schéma que nous utilisons le plus souvent est composé d'un traitement de trois mois par métronidazole (250 mg 3 x/j), qui est débuté rapidement après l'opération, en association avec un traitement de plusieurs mois par

azathioprine [19]. Alternativement (par ex. en cas d'intolérance à l'azathioprine), la prévention des récurrences au moyen d'anticorps anti-TNF semble très efficace [20], alors qu'une prévention des récurrences par 5-ASA s'avère moins efficace (*Number Needed to Treat*, NNT, de 8 à 12) [21].

Même s'il a été mentionné ci-dessus que les médicaments actuels réduisent considérablement le risque de colectomie en cas de colite ulcéreuse, il ne faut pas oublier d'une part qu'une inflammation mal contrôlée augmente à long terme le risque de cancer et d'autre part que la maladie peut être guérie au moyen d'une colectomie. De nombreux patients sont angoissés à l'idée de subir une colectomie. Toutefois, après l'intervention, pratiquement tous les patients sont satisfaits du résultat de la colectomie et a posteriori, la majorité d'entre eux admettent qu'ils auraient déjà dû subir une colectomie plus tôt [22]. Dans un centre spécialisé, l'expérience à long terme acquise après proctocolectomie totale avec réservoir iléo-anal est excellente [23].

4. Recourir plus souvent au traitement topique en cas de colite ulcéreuse

Lors de nos consultations, de nombreux patients n'avaient ou n'ont pas de traitement topique même si, au vu du profil inflammatoire, leur colite pourrait bien être traitée par voie topique. Des suppositoires sont disponibles pour la proctite ulcéreuse et il existe des mousses ou lavements pour traiter la colite gauche, définie comme une atteinte s'étendant jusqu'à l'angle colique gauche. L'avantage de ces traitements est que le principe actif atteint uniquement les zones qui ont besoin d'être traitées et ce, à une dose d'autant plus élevée.

En cas de proctite ulcéreuse légère à modérée, l'administration de suppositoires de 5-ASA à 1 g est souvent suffisante; en cas d'évolution défavorable, un traitement oral complémentaire par 5-ASA peut apporter des bénéfices supplémentaires malgré la localisation très distale de l'atteinte. Si le traitement est inefficace, le traitement topique doit d'abord être complété par un suppositoire à base de corticostéroïdes. Une atteinte gauche peut aussi bien être traitée par des lavements que par des mousses (fig. 1 ). Ces traitements sont uniquement pertinents lorsque l'atteinte s'étend au-delà du rectum, car seuls 40% des mousses et 10% des lavements restent dans le rectum après 4 heures [24, 25].

En principe, de nombreux patients trouvent les préparations de petit volume plus commodes et il est donc important de faire attention au volume de chaque préparation. Les mousses sont privilégiées par les patients et elles se maintiennent plus facilement sur le site d'action. Après l'application des traitements topiques, nous recommandons à nos patients de rester au moins 30 minutes en décubitus latéral gauche ou encore mieux, en position ventrale (par ex. le soir, en lisant dans le lit). En parallèle, nous prescrivons souvent aussi du loperamide à prendre 20–30 minutes avant le traitement topique, car il freine la motilité intestinale et facilite ainsi le maintien du traitement topique.

Même si le traitement par 5-ASA est ancien et bon marché, il est très efficace. Il est estimé qu'en cas de colite légère à modérée, une réponse est obtenue chez plus de 70% des patients. Ainsi, il paraît tout à fait judicieux d'essayer un tel traitement – en dispensant au patient les instructions appropriées – durant quelques semaines.

5. L'utilisation hors indication de médicaments peut être nécessaire

Dans le traitement des patients atteints de MICI qui présentent une évolution défavorable, nous avons toujours encore recours à l'utilisation hors indication de médicaments. Malheureusement, il n'est pas rare qu'il y ait un décalage entre les indications approuvées par Swissmedic (voir Document) et les recommandations thérapeutiques internationales [7–10]. Par ex. en cas de colite ulcéreuse sévère, les recommandations ECCO stipulent également l'utilisation de tacrolimus, alors que cette indication ne figure pas dans Documed®. Après avoir déposé une demande de garantie de prise en charge des coûts et après avoir correctement informé le patient, de nouvelles options thérapeutiques se profilent grâce à l'utilisation hors indication de médicaments, le but étant de soulager les symptômes et d'éviter les opérations. Comme les cas sévères (par ex. colite ulcéreuse sévère avec indication d'un traitement par tacrolimus) ne sont dans l'ensemble pas trop fréquents, nous proposons de traiter ces patients dans un centre spécialisé.

6. Eviter les anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les douleurs sont un thème récurrent dans la pratique médicale quotidienne, qu'il s'agisse des céphalées, des douleurs post-traumatiques ou des arthralgies, dont près de la moitié des patients atteints de MICI souffrent. Pour les arthralgies, il convient de distinguer les spondylarthropathies du squelette axial des arthrites périphériques de type I et de type II d'après Orchard. L'arthropathie de type I est le plus souvent une maladie aiguë, qui touche le plus souvent uniquement quelques grandes articulations comme celles du genou et de l'épaule; elle s'accompagne d'une activité pathologique intestinale, et un traitement efficace contre les MICI est dès lors décisif. Les arthropathies de type II (polyarthrites séronégatives symétriques avec atteinte de plus de cinq articulations et symptômes persistants et prolongés) au même titre que l'arthrite axiale (spondylarthrite ankylosante, sacro-iliite) sont quant à elles souvent indépendantes de l'activité intestinale. Pour cette raison, il faut recourir à des traitements antidouleurs classiques pour les traiter; la situation se complique alors étant donné que les anti-inflammatoires non stéroïdiens, qui peuvent déclencher une poussée aiguë ou augmenter l'activité pathologique intestinale, sont contre-indiqués [26, 27]. Dans une étude intéressante datant de 2006, jusqu'à 25% de tous les patients atteints de MICI et traités par naproxène, diclofénac ou indométacine durant une rémission ont présenté une poussée en l'espace de deux semaines [28]. Le paracétamol, le métamizole et les opioïdes sont certainement sans risque. Dans les MICI, le célécoxib, un inhibiteur spécifique de la COX-2, semble être sûr en termes de déclenchement de poussées [29]. Administrés avec une augmentation progressive des doses afin d'améliorer leur tolérance, les dérivés de la salazosulfapyridine (mais pas les «nouvelles» préparations de 5-ASA) agissent souvent bien sur les douleurs articulaires périphériques. Chez les patients souffrant d'arthrite axiale, le traitement au moyen de l'un des trois anticorps anti-TNF disponibles est particulièrement efficace [30–34].

7. Adopter une communication adéquate au sujet des risques avec le patient

De nombreux patients (mais également médecins) ont des craintes et des blocages vis-à-vis des traitements immuno-

suppresseurs. Sur le fond, il est tout à fait juste de poser soigneusement l'indication pour ces traitements. Pourtant, de nombreux arguments plaident en faveur d'un traitement immunosuppresseur lorsque l'alternative est une maladie chronique ou des traitements stéroïdiens répétés. L'important est d'expliquer au patient que le bénéfice d'une immunosuppression est considérablement supérieur aux risques associés à ce traitement (notamment lymphomes, infections et tératogénicité).

L'évaluation du rapport bénéfice-risque concernant les lymphomes peut s'illustrer en employant l'exemple d'une maladie de Crohn sévère, pour laquelle l'étude récemment publiée SONIC [16] a préconisé l'utilisation combinée d'un anti-TNF et d'azathioprine. Avec un tel traitement, le bénéfice (obtention d'une rémission sans stéroïdes après 6 mois) est d'au moins 60%. Le risque de maladies lymphoprolifératives est quant à lui multiplié par cinq rien qu'avec le traitement par azathioprine [35] et sous traitement par azathioprine/anticorps anti-TNF, des lymphomes T hépatospléniques hautement malins ont (dans de très rares cas) été décrits. Néanmoins, en chiffres absolus, ceci signifie que sous azathioprine, le risque de maladies lymphoprolifératives augmente de 0,26/1000 à 0,9/1000 patients-années. Dans l'ensemble, il faut donc s'attendre à un lymphome supplémentaire pour environ 1000 patients-années sous azathioprine [36]. Il en ressort que le bénéfice de l'immunosuppression en cas de MICI (moins de symptômes, opérations évitées grâce à une maladie de Crohn bien contrôlée, prévention des carcinomes coliques grâce à de bons contrôles de l'activité inflammatoire en cas de colite ulcéreuse) est beaucoup plus élevé que le risque.

Le risque de développer d'autres néoplasies (tumeurs cutanées malignes non mélanomiques, cancer du col utérin, cancers colorectaux) est également discuté dans la littérature mais dans l'ensemble, les preuves sont peu convaincantes. Cependant, nous recommandons à nos patients suivant une immunosuppression à long terme de se soumettre à des contrôles dermatologiques et gynécologiques réguliers.

Sur le plan statistique, le risque d'infections est augmenté sous immunosuppression, également sous anticorps anti-TNF. Cependant, il ne s'agit pas systématiquement d'infections graves et dangereuses. En pratiquant des contrôles réguliers de l'hémogramme, ce qui permet d'éviter une immunodéficience trop prononcée, les infections graves sont très rares. Malgré des contrôles normaux durant plusieurs mois, il convient de pratiquer des contrôles de l'hémogramme au moins tous les trois mois car même après deux ans d'immunosuppression par azathioprine, une myélosuppression peut survenir subitement. Nous recommandons de diminuer la dose d'immunosuppresseur si la numération lymphocytaire absolue descend en-dessous de 600/ μ l car dans ce cas, le nombre de cellules T auxiliaires (environ 40% des lymphocytes) chute dangereusement. Les vaccinations sont également efficaces sous traitement immunosuppresseur, mais il convient toutefois d'éviter les vaccins vivants (par ex. vaccin contre la fièvre jaune, vaccin antipoliomyélitique oral). Les vaccins morts (par ex. vaccin contre la grippe, vaccin contre l'hépatite A/B) sont sans crainte [37].

Le risque tératogène durant la grossesse ne doit pas être minimisé, mais il est faible pour presque tous les médicaments et dans l'ensemble, plus faible que le risque associé

à une poussée sévère pour la mère et l'enfant. Ainsi, chez les patientes atteintes de MICI en rémission, il faudrait éviter de risquer une nouvelle poussée en arrêtant le traitement médicamenteux durant la grossesse. Seul le méthotrexate est strictement interdit peu avant et durant la grossesse. Dans la mesure du possible, les corticostéroïdes devraient être évités durant le premier trimestre en raison du risque accru de fente palatine. En fin de grossesse, nous essayons d'interrompre le traitement par anticorps anti-TNF car il peut passer dans la circulation embryonnaire durant le dernier trimestre. Sous azathioprine, le risque d'accouchement prématuré et de faible poids de naissance augmente certes, mais il n'est pas clair dans quelle mesure l'azathioprine est responsable et dans quelle mesure la maladie est responsable [38]. Près de 9 spécialistes des MICI sur 10 seraient prêts à continuer le traitement par azathioprine durant la grossesse si cela était nécessaire [39]. Un ajustement du traitement immunosuppresseur devrait uniquement être entrepris après concertation avec le gastro-entérologue traitant.

8. Exploiter pleinement le traitement symptomatique

Le traitement des MICI ne fait pas seulement appel à des médicaments anti-inflammatoires mais également à des médicaments à visée symptomatique. Dans les lignes qui suivent, nous souhaitons aborder le traitement des diarrhées/besoins impérieux d'aller à la selle et des douleurs abdominales, ainsi que la substitution martiale en cas de carence (anémie) ferrique.

Les patients souffrant de diarrhée sont très reconnaissants lorsque nous leur recommandons de prendre du loperamide afin d'atténuer le besoin d'aller à la selle lorsqu'ils sont en déplacement (par ex. banlieusard sur le trajet du travail, avant le sport) ou avant l'application de traitements topiques, comme mentionné ci-dessus. Rien n'indique qu'un tel traitement freinateur est dangereux au quotidien. Les traitements freinant la motilité intestinale devraient uniquement être évités en cas de poussée sévère de colite, au même titre que les opiacés et les anticholinergiques (risque de mégacolon toxique). En cas de diarrhées postopératoires à la suite d'une résection iléo-caecale, qui sont évocatrices d'une malabsorption des acides biliaires, il est judicieux d'initier un médicament liant les acides biliaires (Quantalan®, Ipecol®). En revanche, en raison des interactions, ces médicaments devraient être pris à plusieurs heures d'intervalle des autres médicaments.


Lorsque les patients atteints de MICI se plaignent de douleurs abdominales, il est souvent difficile de faire la distinction entre l'activité inflammatoire et les douleurs fonctionnelles. Pourtant toute douleur abdominale ne devrait pas être traitée comme une poussée par des corticostéroïdes. Dans cette situation, la protéine C réactive n'est souvent pas suffisamment sensible; il peut être utile de doser la calprotectine fécale en tant que marqueur inflammatoire afin de documenter qu'il ne s'agit pas d'une poussée. Dans la mesure où la calprotectine fécale est souvent augmentée chez les patients atteints de MICI qui présentent des symptômes typiques de côlon irritable, les symptômes non spécifiques ne devraient pas trop rapidement être jugés comme étant uniquement fonctionnels [40]. Les douleurs dans le cadre d'une poussée devraient être prises en charge par traitement anti-inflammatoire. Nous traitons souvent les douleurs abdominales en cas de rémission (quasi complète) avec un antidépresseur tri-

cyclique, par ex. avec des gouttes de trimipramine à faible dose. Dans ce cas, la dose est 5 à 10 fois plus faible que la posologie recommandée en cas de traitement antidépresseur (dose initiale de 25 mg de trimipramine). Les antidépresseurs tricycliques sont déjà utilisés depuis longtemps en tant qu'«analgésique viscéral» dans le traitement des troubles fonctionnels [41]. Néanmoins, il n'existe pas de grandes études soutenant ces recommandations dans le domaine des MICI.

En cas de carence ferrique liée à la maladie, une substitution martiale est pertinente afin de traiter l'anémie et d'améliorer la qualité de vie. La question de savoir si la substitution martiale en cas de MICI doit avoir lieu par voie i.v. ou p.o. reste sujette à discussion [42, 43]. Notre propre expérience nous a montré qu'une substitution martiale orale bon marché était souvent mal tolérée par les patients atteints de MICI et qu'il n'était pas rare qu'elle soit inefficace en raison de la résorption intestinale perturbée. Par ailleurs, il faut tenir compte de la teneur élevée en fer des préparations combinées (par ex. 60 mg de fer dans une gélule d'Elevit®, qui est souvent utilisé durant la grossesse). Si les symptômes venaient à augmenter avec la prise d'une telle substitution en vitamines et minéraux (ce qui est souvent le cas), il faudrait arrêter la prise car ces préparations peuvent également déclencher des poussées inflammatoires. Pour cette raison, nous recourons généralement à une substitution martiale par voie intraveineuse en cas de carence ferrique, même si les préparations i.v. sont malheureusement beaucoup plus chères.

9. Les endoscopies à répétition peuvent être évitées

Dans bon nombre de situations, les endoscopies sont utiles dans le cadre de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse et elles sont bien souvent décisives pour le traitement.

1. Une endoscopie révèle le profil inflammatoire d'une MICI ainsi que la conséquence thérapeutique. Par ex. si seule une colite ulcéreuse gauche est détectée, il faut opter pour un traitement topique. Si une sténose colique très sévère est identifiée, il faut pratiquer une opération. La figure 2  illustre les résultats endoscopiques chez une patiente souffrant de colite de Crohn depuis de nombreuses années. Chez cette patiente, un nouveau médicament expérimental aurait dû être essayé, mais les images endoscopiques et radiologiques ont indiqué qu'il fallait privilégier une opération. De même, en cas de maladie de Crohn accompagnée de symptômes suggérant une atteinte du tractus gastro-intestinal supérieur, une gastroscopie devrait être pratiquée afin de confirmer ces soupçons.
2. En cas d'incertitude quant à l'évolution clinique (le patient est-il réellement en rémission?), une endoscopie peut permettre de documenter la réponse thérapeutique, avec pour objectif d'éviter un *surtraitement* ou un *sous-traitement*.
3. Avant d'augmenter constamment le traitement immunosuppresseur en cas d'évolution défavorable d'une colite, une infection à CMV doit être exclue par biopsie/examen histologique.
4. Les recommandations relatives à la prévention des cancers en cas de colite ulcéreuse de longue date (et également de colite de Crohn) devraient être respectées. Il est recommandé de pratiquer une coloscopie de

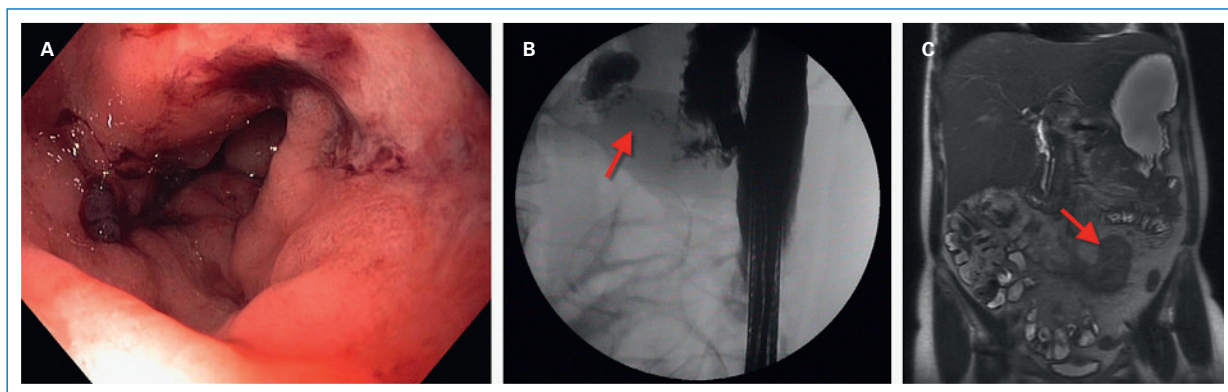


Figure 2

Endoscopie/radiologie pour déterminer le profil inflammatoire.

Chez cette patiente atteinte de colite de Crohn résistante aux traitements, l'endoscopie révèle une sténose infranchissable (**A**) dans la portion distale du côlon transverse, qui est bien visible après administration d'un produit de contraste (flèche, **B**). À l'IRM, une courte sténose isolée (env. 10 cm) a été mise en évidence (flèche, **C**). Grâce à une résection, une nouvelle immunosuppression a pu être évitée (après intolérance à l'azathioprine/6-mercaptopurine et non réponse à deux anticorps anti-TNF).

dépistage après 8 années de colite. En cas de colite extensive (s'étendant au-delà de l'angle colique gauche), il est recommandé de pratiquer des coloscopies de surveillance tous les 2 ans jusqu'à la 20^e année de maladie, puis tous les ans. En cas de colite gauche, la surveillance doit uniquement débuter après 15 ans de maladie. En cas de proctite ulcéreuse, aucune surveillance n'est nécessaire. Le risque maximal concerne les patients souffrant d'une cholangite sclérosante primitive associée à une colite; dans ce cas, des endoscopies doivent être pratiquées à un rythme annuel dès la pose du diagnostic.


Par contre, d'après nous, il faudrait éviter les endoscopies répétées qui ne sont pas strictement indiquées car celles-ci sont accablantes pour le patient. Il n'est (actuellement) pas indiqué de réaliser annuellement une endoscopie pour confirmer la rémission clinique. A cet effet, dans la pratique clinique quotidienne, des méthodes alternatives peuvent être utilisées, notamment le dosage de la calprotectine fécale (mentionné ci-dessus) et l'échographie abdominale.

La calprotectine est une protéine présente dans le cytoplasme des leucocytes qui, en cas d'inflammation de la paroi intestinale, est éliminée par les selles après destruction cellulaire. Même à température ambiante, cette protéine reste stable durant des jours, ce qui permet que le patient collecte un échantillon de selles à domicile, dans le respect de la sphère intime, puis l'envoi par la poste au laboratoire. Est considérée comme normale une valeur inférieure à 50 µg/g; néanmoins en cas de MICI connue et traitée, les valeurs inférieures à 200 µg/g sont déjà considérées comme un succès. La calprotectine est bien corrélée aux résultats endoscopiques [44]. Ainsi, nous dosons par ex. la calprotectine avant de diminuer le traitement en cas de rémission subjective (absence de symptômes) afin d'objectiver cette rémission. Des voix critiques rétorquent que la calprotectine permet uniquement de tirer des conclusions très indirectes (on conclut à partir du dosage de la calprotectine qu'il n'y a pas d'inflammation et en l'absence d'inflammation, on espère avoir acquis un bénéfice thérapeutique sur le long terme – ainsi, la calprotectine est marqueur de substitution d'un marqueur de substitution).


En l'absence de symptômes et si la calprotectine est normale, une rémission semble néanmoins très probable,

mais la calprotectine a une sensibilité légèrement moins bonne en cas de maladie de Crohn iléale isolée. Il convient de noter qu'il n'existe pas de preuves solides en faveur d'un dépistage des MICI par le biais de la calprotectine au cabinet du médecin de famille [45], car la probabilité pré-test de diagnostic y est considérablement différente par rapport à celle de la population de patients se rendant à une consultation spécialisée.

Au cabinet du médecin de famille, une multitude de maladies, plus fréquentes que les MICI, provoquent également une élévation de la calprotectine, notamment les infections gastro-intestinales, mais également les colites collagènes, les néoplasies ou les polypes [46–48]. Ainsi, une élévation de la calprotectine n'est pas nécessairement synonyme de MICI en raison de la faible spécificité de ce paramètre. Ainsi, nous ne recommanderions pas le dosage de la calprotectine en tant que test de dépistage au cabinet du médecin de famille.

Les paramètres inflammatoires systémiques (leucocytose, CRP) sont parfois utiles mais ils sont difficiles à interpréter. Pour les élévations des leucocytes, les faux-positifs sont fréquents (prednisone, tabagisme, stress,...). La CRP a une sensibilité insuffisante (avant tout en cas de colite). En cas de MICI symptomatique, la CRP n'est pas nécessairement augmentée et même les patients très symptomatiques peuvent ne présenter qu'une légère augmentation de la CRP de l'ordre de 10 à 20 mg/l (fig. 3 ) [47].

Dans des mains expérimentées, l'échographie abdominale est une très bonne méthode, particulièrement pour contrôler l'évolution d'une iléite terminale de Crohn et suivre le traitement (sous traitement médicamenteux pour vérifier la réponse thérapeutique ou après résection iléo-caecale pour vérifier la présence d'une récurrence). Dans ce cas, l'endoscopie est inutile, à notre avis. En cas de poussée de colite, il est souvent possible de bien apprécier le cadre colique. Une épaisseur de la paroi intestinale allant jusqu'à 2(–3) mm est à la fois considérée comme normale dans l'iléon et dans le côlon.

Les abcès peuvent être visualisés à l'échographie, ce qui permet d'éviter les examens tomodensitométriques à répétition chez les patients souvent jeunes. Si l'échographie apparaît insuffisante, nous pratiquons volontiers des IRM. La figure 4A  illustre les couches de la paroi intestinale à l'échographie dans le cas d'une iléite terminale de Crohn;

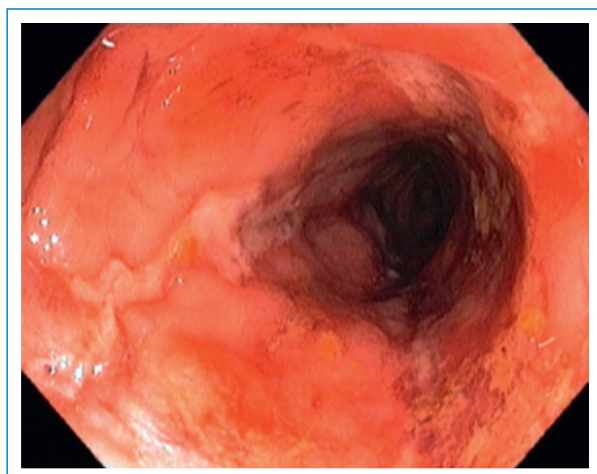


Figure 3

La CRP ne permet pas une bonne estimation de l'activité intestinale. Chez cette patiente atteinte de colite de Crohn résistante aux traitements, alors que la CRP n'est que légèrement augmentée (avec leucocytose liée au tabagisme), des ulcères longs et profonds sont perceptibles dans le côlon sigmoïde. Peu avant une intervention chirurgicale planifiée, une perforation recto-sigmoïdienne est survenue.

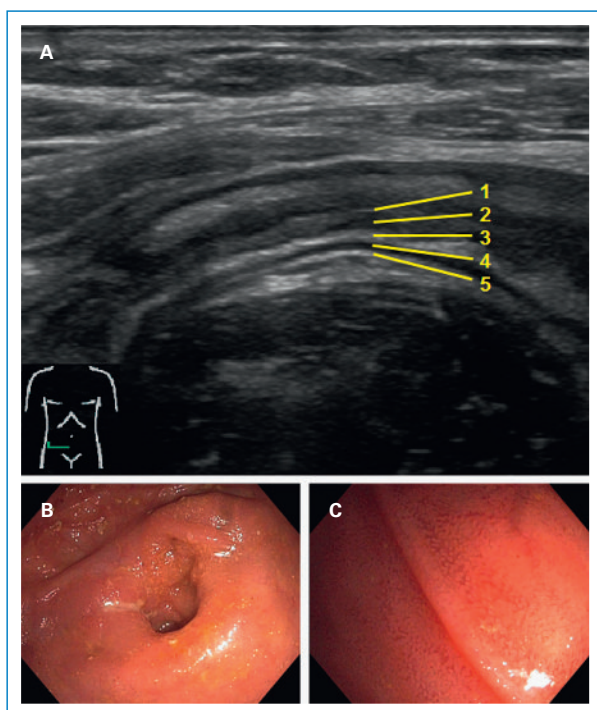



Figure 4

Echographie intestinale: interprétation des couches de la paroi intestinale. **A:** Couches de la paroi intestinale dans une iléite terminale traitée, avec une épaisseur de la paroi de 3–4 mm [épaisseur normale <2–3 mm]. 1. Muqueuse (blanc), 2. Musculaire-muqueuse (noir), 3. Sous-muqueuse, 4. Musculaire (noir), 5. Séreuse (blanc) – pas toujours bien visible. **B:** Sténose anastomotique très courte à l'endoscopie. **C:** Après dilatation, sténose franchissable révélant alors une muqueuse iléale normale.

il n'y a plus qu'un très faible épaissement de la paroi iléale sous adalimumab, mais les couches sont bien identifiables. La patiente souffrait en plus d'une sténose anastomotique (4B), qui a dû être dilatée au ballonnet. La

figure 5  présente les clichés échographiques et endoscopiques d'une colite ulcéreuse sévère qui n'a pas suffisamment répondu aux corticostéroïdes i.v. et à la ciclosporine, mais pour laquelle une rémission a ensuite pu être obtenue par infliximab.

10. Penser aux études thérapeutiques

De nombreux médicaments sont actuellement disponibles pour le traitement des MICI, mais tous les problèmes ne sont pas pour autant résolus. D'un côté, il existe des patients qui ne répondent pas ou qui répondent insuffisamment aux médicaments existants ou qui présentent des effets indésirables notables. D'un autre côté, il n'y a pas réellement de données à long terme, y compris pour les nouveaux et puissants médicaments biologiques, et les traitements non chirurgicaux pour les patients n'ayant pas répondu aux traitements biologiques sont souvent difficiles. Pour tous ces patients, participer à des études thérapeutiques peut constituer une chance et ce n'est que par le biais de ces études thérapeutiques que nous disposerons à l'avenir de nouvelles alternatives pour pouvoir également traiter les patients présentant une évolution défavorable.

A titre d'exemples, nous souhaitons à présent présenter quelques études qui sont à notre avis captivantes et qui sont actuellement conduites, entre autres en Suisse. Une étude qui suscite de nombreux débats tente à l'heure actuelle de démontrer l'effet positif de l'administration par voie orale de vers parasites de l'intestin du porc (*Trichuris suis* ova), vivants mais incapables de se reproduire; des expériences pilotes conduites avec ces vers avaient déjà montré des résultats très prometteurs il y a plusieurs années [49]. Par le biais de cette stimulation «naturelle», on espère obtenir une influence positive sur le système immunitaire intestinal et donc, une réduction de l'activité inflammatoire. Au sens le plus large, ces œufs de vers sont à considérer comme des probiotiques. Les effets positifs de plusieurs probiotiques ont déjà été démontrés dans différentes situations (exemples: *E. coli* Nissle dans Mutaflor® pour le maintien des rémissions dans la colite ulcéreuse; *Saccharomyces boulardii* dans Perenterol® pour la prévention des diarrhées associées aux antibiotiques). Nous-mêmes évaluons actuellement l'effet des myrtilles (à dose élevée) sur la colite. Les résultats obtenus jusqu'à présent sont très prometteurs.

Quant aux traitements à base d'anticorps, il est actuellement tenté de développer des anticorps encore plus sélectifs à bonne activité anti-inflammatoire mais avec une immunosuppression systémique limitée. Ainsi, un nouvel anticorps est par ex. actuellement testé pour le traitement des fistules dans la maladie de Crohn. De nouveaux immunosuppresseurs oraux ayant un profil d'effets indésirables plus favorable sont également à l'essai. Néanmoins, plusieurs années s'écouleront encore avant que ces nouveaux traitements soient prêts à être commercialisés.

En dernier lieu, il convient de mentionner une étude internationale portant sur la transplantation de cellules souches dans les cas les plus sévères de maladie de Crohn réfractaire aux traitements. Par le biais de cette transplantation de cellules souches, on espère «remettre à zéro» le système immunitaire pathologique. De nombreux patients qui ont déjà été traités ont présenté une bonne réponse à cette option thérapeutique.

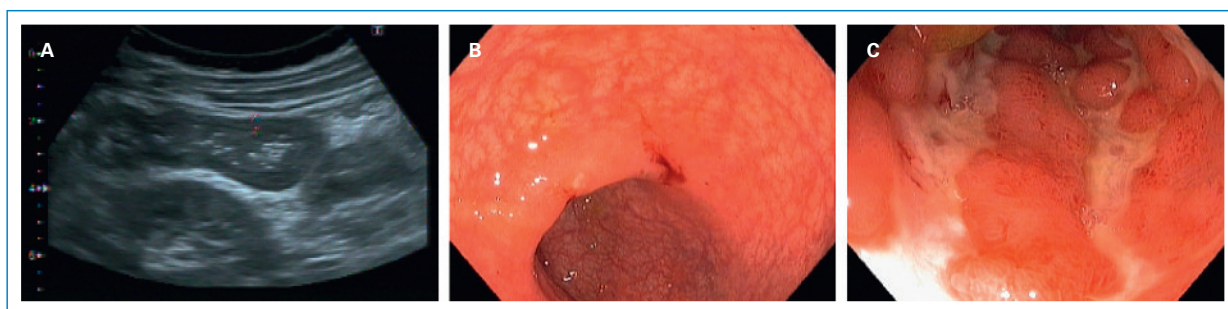


Figure 5

Echographie intestinale: exemple de la colite ulcéreuse.

Une semaine après administration de ciclosporine i.v. en raison d'une pancolite ulcéreuse réfractaire aux corticostéroïdes, aucune rémission n'était perceptible sur le plan clinique. A l'échographie, l'épaisseur de la paroi colique était presque partout redevenue normale (<3 mm), mais un épaissement persistait au niveau de l'angle colique gauche (A). L'endoscopie a révélé au niveau recto-sigmoïdien une muqueuse largement guérie avec des vaisseaux déjà bien identifiables (B). Des ulcères profonds persistaient au niveau de l'angle colique gauche (C). Après avoir exclu par mesure de précaution une infection à CMV par biopsie, un traitement par infliximab a été initié; depuis lors, une rémission a été obtenue, persistant depuis plusieurs mois.

Correspondance:

Prof. Dr med. Dr phil. Gerhard Rogler
Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie
Departement für Innere Medizin
UniversitätsSpital Zürich
CH-8091 Zürich
pascal.frei@usz.ch; gerhard.rogler@usz.ch

Références recommandées

- Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lemann M, Soderholm J, Colombel JF, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis*. 2010;4:28–62.
- Travis SP, Stange EF, Lemann M, Oresland T, Bemelman WA, Chowers Y, et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohns Colitis*. 2008;2:24–62.
- Pache I, Rogler G, Felley C. TNF-alpha blockers in inflammatory bowel diseases: practical consensus recommendations and a user's guide. *Swiss Med Wkly*. 2009;139:278–87.
- Dubinsky M, Abraham B, Mahadevan U. Management of the pregnant IBD patient. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:1736–50.
- Summers RW, Elliott DE, Urban JF, Jr., Thompson R, Weinstock JV. Trichuris suis therapy in Crohn's disease. *Gut*. 2005;54:87–90.

Vous trouverez la liste complète et numérotée des références dans la version en ligne de cet article sous www.medicalforum.ch.

CME www.smf-cme.ch

1. Un étudiant de 22 ans atteint de colite ulcéreuse gauche sévère, qui a obtenu une rémission sans corticostéroïdes par Remicade® et est à présent en rémission depuis 6 mois, se plaint depuis deux semaines de nouvelles diarrhées partiellement sanglantes dont la fréquence atteint 8 × la journée et 3 × la nuit. Il se plaint également de douleurs abdominales qui ont débuté deux semaines après la dernière prise de Remicade®. L'anamnèse de voyage et de contact sont négatives et l'examen bactériologique des selles était sans particularité. Sur le plan clinique, il présente une douleur à la pression au niveau du quadrant inférieur gauche de l'abdomen, l'hémoglobine est de 9,3 g/dl et la CRP est de 22 mg/l. Quelle est l'étape suivante idéale?

- A 100 mg de prednisonne par voie orale.
- B Imurek® en plus de Remicade®, afin d'obtenir rapidement une nouvelle rémission par traitement immunosuppresseur conformément à l'étude SONIC.
- C 40–60 mg d'équivalent prednisonne i.v. et sigmoïdoscopie pour exclure une infection à CMV.
- D Coloscopie totale pour déterminer l'ampleur de la colite et éventuellement pratiquer une hémicolectomie gauche si l'atteinte concerne uniquement le côté gauche.
- E Colectomie en cas de suspicion d'un mégacôlon toxique.

2. Une patiente de 34 ans atteinte de la maladie de Crohn (iléite terminale connue depuis trois ans) se présente pour un nouveau contrôle. Actuellement, sa maladie de Crohn n'est pas traitée par médicaments par peur des effets indésirables des stéroïdes et en raison d'un grand désir d'enfant. Elle ne se sent pas mal, mais lors de repas copieux, elle se plaint tout de même depuis de nombreuses semaines de crampes abdominales et de ballonnements. Par ailleurs, le matin, elle souffre de douleurs dorsales. L'examen biologique révèle une leucocytose de 11 000/μl, une CRP de 7 mg/l et une légère anémie ferriprive (Hb 11,2 g/dl, volume globulaire moyen 79 fl, ferritine 14 μg/l). Que lui conseillez-vous?

- A Nouvelle coloscopie, afin de faire un état de lieu endoscopique annuel.
- B Consommation de nicotine à faible dose, qui permet souvent une amélioration de la maladie de Crohn.
- C Préparation stéroïdienne pour application locale (Entocort® ou Budenofalk®) et inscription pour passer une échographie abdominale.
- D Tomodensitométrie abdominale pour rechercher la présence d'un abcès.
- E Le méthotrexate constitue le meilleur traitement en cas d'iléite avec douleurs dorsales dans le cadre d'une spondylarthropathie.

Morbus Crohn und Colitis ulcerosa – Wichtiges für den Nicht-Gastroenterologen /

Maladie de Crohn et colite ulcéreuse – l'essentiel pour les non gastro-entérologues

Literatur (Online-Version) / Références (online version)

- 1 Shanahan F, Bernstein CN. The evolving epidemiology of inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2009;25:301–5.
- 2 Vavricka SR, Rogler G. New insights into the pathogenesis of Crohn's disease: are they relevant for therapeutic options? *Swiss Med Wkly.* 2009;139:527–34.
- 3 Stappenbeck TS, Rioux JD, Mizoguchi A, Saitoh T, Huett A, Darfeuille-Michaud A, et al. Crohn disease: A current perspective on genetics, autophagy and immunity. *Autophagy.* 2010;7.
- 4 Lakatos PL. Environmental factors affecting inflammatory bowel disease: have we made progress? *Dig Dis.* 2009;27:215–25.
- 5 Hafner S, Timmer A, Herfarth H, Rogler G, Scholmerich J, Schaffler A, et al. The role of domestic hygiene in inflammatory bowel diseases: hepatitis A and worm infestations. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008;20:561–6.
- 6 Vavricka SR, Spigaglia SM, Rogler G, Pittet V, Michetti P, Felley C, et al. Systematic evaluation of risk factors for diagnostic delay in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2011.
- 7 Biancone L, Michetti P, Travis S, Escher JC, Moser G, Forbes A, et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Special situations. *J Crohns Colitis.* 2008;2:63–92.
- 8 Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lemann M, Soderholm J, Colombel JF, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis.* 2010;4:28–62.
- 9 Travis SP, Stange EF, Lemann M, Oresland T, Bemelman WA, Chowers Y, et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohns Colitis.* 2008;2:24–62.
- 10 Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, van der Woude CJ, Sturm A, De Vos M, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohns Colitis.* 2010;4:63–101.
- 11 Vavricka SR, Rogler G. Therapy of ulcerative colitis. *Praxis (Bern 1994)* 2009;98:209–12.
- 12 Vavricka SR, Rogler G. Treatment of Crohn's disease. *Praxis. (Bern 1994)* 2009;98:77–81.
- 13 Nielsen OH, Rogler G, Hahnloser D, Thomsen OO. Diagnosis and management of fistulizing Crohn's disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2009;6:92–106.
- 14 Malchow H, Ewe K, Brandes JW, Goebell H, Ehms H, Sommer H, et al. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology.* 1984;86:249–66.
- 15 Summers RW, Switz DM, Sessions JT, Jr., Bechtel JM, Best WR, Kern F, Jr., et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology.* 1979;77:847–69.
- 16 Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2010;362:1383–95.
- 17 Seksik P, Nion-Larmurier I, Sokol H, Beaugerie L, Cosnes J. Effects of light smoking consumption on the clinical course of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15:734–41.
- 18 Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, Noman M, Arijs I, Van Assche G, et al. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut.* 2009;58:492–500.

- 19 D'Haens GR, Vermeire S, Van Assche G, Noman M, Aerden I, Van Olmen G, et al. Therapy of metronidazole with azathioprine to prevent postoperative recurrence of Crohn's disease: a controlled randomized trial. *Gastroenterology*. 2008;135:1123–9.
- 20 Regueiro M, Schraut W, Baidoo L, Kip KE, Sepulveda AR, Pesci M, et al. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology*. 2009;136:441–50 e1; quiz 716.
- 21 Doherty G, Bennett G, Patil S, Cheifetz A, Moss AC. Interventions for prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD006873.
- 22 Brunel M, Penna C, Tiret E, Balladur P, Parc R. Restorative proctocolectomy for distal ulcerative colitis. *Gut*. 1999;45:542–5.
- 23 Hahnloser D, Pemberton JH, Wolff BG, Larson DR, Crownhart BS, Dozois RR. Results at up to 20 years after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Br J Surg*. 2007;94:333–40.
- 24 Casellas F, Vaquero E, Armengol JR, Malagelada JR. Practicality of 5-aminosalicylic suppositories for long-term treatment of inactive distal ulcerative colitis. *Hepatogastroenterology*. 1999;46:2343–6.
- 25 van Bodegraven AA, Boer RO, Lourens J, Tuynman HA, Sindram JW. Distribution of mesalazine enemas in active and quiescent ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 1996;10:327–32.
- 26 Kefalakes H, Stylianides TJ, Amanakis G, Kolios G. Exacerbation of inflammatory bowel diseases associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: myth or reality? *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65:963–70.
- 27 Singh S, Graff LA, Bernstein CN. Do NSAIDs, antibiotics, infections, or stress trigger flares in IBD? *Am J Gastroenterol*. 2009;104:1298–313; quiz 314.
- 28 Takeuchi K, Smale S, Premchand P, Maiden L, Sherwood R, Thjodleifsson B, et al. Prevalence and mechanism of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced clinical relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:196–202.
- 29 Sandborn WJ, Stenson WF, Brynskov J, Lorenz RG, Steidle GM, Robbins JL, et al. Safety of celecoxib in patients with ulcerative colitis in remission: a randomized, placebo-controlled, pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:203–11.
- 30 Baraliakos X, Braun J. Anti-TNF-alpha therapy with infliximab in spondyloarthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2010;6:9–19.
- 31 Braun J. Therapy of spondyloarthritis. *Adv Exp Med Biol*. 2009;649:133–47.
- 32 De Vos M. Joint involvement associated with inflammatory bowel disease. *Dig Dis*. 2009;27:511–5.
- 33 Padovan M, Castellino G, Govoni M, Trotta F. The treatment of the rheumatological manifestations of the inflammatory bowel diseases. *Rheumatol Int*. 2006;26:953–8.
- 34 Rudwaleit M, Baeten D. Ankylosing spondylitis and bowel disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006;20:451–71.
- 35 Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, Colombel JF, Lemann M, Cosnes J, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet*. 2009;374:1617–25.
- 36 Smith MA, Irving PM, Marinaki AM, Sanderson JD. Review article: malignancy on thiopurine treatment with special reference to inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32:119–30.
- 37 Pache I, Rogler G, Felley C. TNF-alpha blockers in inflammatory bowel diseases: practical consensus recommendations and a user's guide. *Swiss Med Wkly*. 2009;139:278–87.
- 38 Dubinsky M, Abraham B, Mahadevan U. Management of the pregnant IBD patient. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:1736–50.
- 39 Peyrin-Biroulet L, Oussalah A, Roblin X, Sparrow MP. The use of azathioprine in Crohn's disease during pregnancy and in the post-operative setting: a worldwide survey of experts. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:707–13.
- 40 Keohane J, O'Mahony C, O'Mahony L, O'Mahony S, Quigley EM, Shanahan F. Irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with inflammatory bowel disease: a real association or reflection of occult inflammation? *Am J Gastroenterol*. 2010;105:1788, 9–94; quiz 95.

- 41 Halpert A, Dalton CB, Diamant NE, Toner BB, Hu Y, Morris CB, et al. Clinical response to tricyclic antidepressants in functional bowel disorders is not related to dosage. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:664–71.
- 42 Erichsen K, Ulvik RJ, Nysaeter G, Johansen J, Ostborg J, Berstad A, et al. Oral ferrous fumarate or intravenous iron sucrose for patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2005;40:1058–65.
- 43 Gisbert JP, Bermejo F, Pajares R, Perez-Calle JL, Rodriguez M, Algaba A, et al. Oral and intravenous iron treatment in inflammatory bowel disease: hematological response and quality of life improvement. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15:1485–91.
- 44 Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummler M, Vavricka SR, Bruegger LE, et al. Fecal calprotectin correlates more closely with the Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (SES-CD) than CRP, blood leukocytes, and the CDAI. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:162–9.
- 45 Jellema P, van Tulder MW, van der Horst HE, Florie J, Mulder CJ, van der Windt DA. Inflammatory bowel disease: a systematic review on the value of diagnostic testing in primary care. *Colorectal Dis.* 2011;13:239–54.
- 46 Shastri YM, Bergis D, Povse N, Schafer V, Shastri S, Weindel M, et al. Prospective multicenter study evaluating fecal calprotectin in adult acute bacterial diarrhea. *Am J Med.* 2008;121:1099–106.
- 47 Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut.* 2006;55:426–31.
- 48 Wildt S, Nordgaard-Lassen I, Bendtsen F, Rumessen JJ. Metabolic and inflammatory faecal markers in collagenous colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2007;19:567–74.
- 49 Summers RW, Elliott DE, Urban JF, Jr., Thompson R, Weinstock JV. *Trichuris suis* therapy in Crohn's disease. *Gut.* 2005;54:87–90.