

Maladies inflammatoires intestinales : diagnostic et prise en charge

par le Pr Olivier DEWIT*

* Gastro-entérologue, PhD
Cliniques universitaires Saint-Luc

olivier.dewit@uclouvain.be

ABSTRACT

This article describes the circumstances of discovery of chronic inflammatory bowel disease (IBD) and the various tests used in the diagnosis and monitoring of these diseases.

Different drugs in each of the two diseases are discussed, as well as the evolution of the therapeutic targets.

The important contribution of the GP in the management of these everyday IBD patients is recalled and emphasized in different situations.

Keywords:
chronic inflammatory bowel disease, Crohn's disease, colitis, treatment.

Maladie de Crohn et rectocolite, deux maladies que nous croisons régulièrement dans nos pratiques. Quelles sont les derniers développements dans le traitement et le suivi de ces pathologies ? Quel peut être notre rôle spécifique dans ce suivi ? C'est à ces questions que le présent article apporte des réponses, à la fois précises, pratiques et up to date.

PRÉTEST

VRAI FAUX

1. Une maladie de Crohn s'accompagne toujours d'un syndrome inflammatoire biologique.
2. Les objectifs du traitement des maladies inflammatoires de l'intestin sont essentiellement d'obtenir l'absence de symptômes
3. Dans la rectocolite, la chirurgie peut constituer un traitement définitif.

[Réponses ici.](#)

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) sont classiquement divisées en maladie de Crohn (MC) et rectocolite (RC). Parfois, une atteinte colique est difficile à classer et est appelée « colite indéterminée ». Elles peuvent chacune se présenter sous différents phénotypes dont la sévérité clinique est très variable. Il convient d'expliquer ce fait aux patients qui ont tendance, bien évidemment, à comparer entre eux leurs pathologies, leurs évolutions et leurs traitements.

Ces deux pathologies, MC et RC, sont caractérisées par des lésions inflammatoires pouvant affecter différents segments du tube digestif et, bien entendu, par leur caractère chronique ou récidivant. Elles peuvent débuter à tout âge mais le pic d'incidence principal est surtout observé chez le jeune adulte (15-30 ans). Quelques-unes des principales différences entre MC et RC sont résumées dans le [tableau 1](#).

RÉSUMÉ

Cet article décrit les circonstances de découverte des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) et les différents examens utilisés dans le diagnostic et le suivi de ces maladies.

Les différents médicaments dans chacune des deux maladies sont évoqués, de même que l'évolution des objectifs thérapeutiques.

L'apport important du médecin généraliste dans la prise en charge au quotidien de ces patients MICI est rappelé et souligné dans différentes situations.

Mots clefs: maladie inflammatoire chronique intestinale, maladie de Crohn, rectocolite, traitement.

Etiologie, épidémiologie

L'origine exacte de ces maladies demeure hypothétique et elles font d'ailleurs partie des maladies les plus étudiées de la gastro-entérologie. Plusieurs facteurs interviennent dans l'apparition des MICI : génétique, environnemental et immunitaire. Actuellement plus de 170 gènes ont été décrits comme possiblement liés à l'apparition des MICI¹. Il ne s'agit pas de maladie héréditaire au sens strict. Le risque de transmission d'une MICI d'un parent à son enfant est estimé à environ 2 %. Un facteur environnemental est nécessaire pour déclencher la maladie. Ceci est notamment clairement démontré chez les jumeaux monozygotes : si un des jumeaux est atteint, l'autre ne présentera une maladie que dans 20 à 62 % des cas pour la MC et 6 à 19 % dans la RC², alors que pour une maladie exclusivement génétique, à forte pénétrance, on s'attendrait à une concordance de 100 %. De même ces maladies se rencontrent préférentiellement dans les pays au mode de vie occidental (Europe, Amérique du Nord,...). En comparaison, l'incidence de ces maladies est d'ailleurs plus importante parmi les maghrébins vivants en Belgique que chez ceux demeurés au pays. Ceci signifie qu'à patrimoine génétique identique un facteur de notre environnement ou de notre mode de vie occidental favorise l'émergence des MICI.

La prévalence des MICI est estimée à plus de deux millions d'individus en Europe. Les données du registre MICI-EPIMAD du Nord de la France, très comparable à la Belgique, démontrent que l'incidence de la MC est en augmentation (+30 % au cours des 20 dernières années, actuellement 6,4/10000), alors que celle de la RC reste stable (4,4/10000)³. Par ailleurs de plus en plus de cas de MICI sont observés chez des jeunes enfants ou des adolescents⁴.

Tableau 1 : Différences entre maladie de Crohn et Rectocolite

Maladie de Crohn		Rectocolite
Localisation	« de la bouche à l'anus » le plus souvent iléon et/ou colon	Rectum +/- colon
Type d'atteinte	- segmentaire - transmurale → fistulisation	- continue - muqueuse exclusive
Histologie	présence de granulomes (30 à 40 % des cas)	absence de granulomes
Action du tabac	Maladie « favorisée » par le tabac.	« protégée » par le tabac
Sérologie	ASCA (anticorps anti-saccharomyces cerevisiae)	ANCA (anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles)
Chirurgie	traite les complications	« guérit » la pathologie





Quand rechercher une MICI ?

De multiples situations peuvent faire évoquer le diagnostic de **maladie de Crohn** :

- toute diarrhée prolongée, une « gastro-entérite » qui se prolonge (10 à 20 % des cas de MC débutant soudainement) ;
- certaines lésions proctologiques telles que fissures multiples et/ou de siège atypique (antérieures, latérales), abcès récidivant, fistules complexes et/ou récidivantes ;
- toute douleur abdominale inexplicable, en particulier lorsqu'elle est localisée (fosse iliaque droite, parfois un tableau proche de l'appendicite) ;
- épisode(s) subocclusif(s) ou occlusif(s), révélant une maladie compliquée de sténose;
- symptômes digestifs associés à l'un ou plusieurs des éléments suivants :
 - syndrome biologique inflammatoire ;
 - anémie ;
 - signes biologiques de malabsorption (hypoprotéinémie, carences vitaminiques) ;
 - altération de l'état général ;
 - signes extradigestifs particuliers (aphtes buccaux, érythème noueux, arthralgies, manifestations ophtalmologiques...) ;
 - retard de croissance chez l'enfant, petite taille sans contexte familial.

A côté de ces symptômes ou situations très évocatrices, il existe de nombreux tableaux plus « aspécifiques » et un délai avant le diagnostic est régulièrement observé en cas de MC : les symptômes peuvent être légers, inquiéter peu le patient, ou sont interprétés comme étant un trouble fonctionnel intestinal.

En ce qui concerne la **rectocolite**, le diagnostic est souvent évoqué plus rapidement, du fait d'une symptomatologie plus « bruyante ». En effet, du fait de l'atteinte rectale quasi systématique, le patient va développer un « syndrome rectal » : des diarrhées, des urgences, des faux-besoins, du ténesme, des épreintes et surtout le symptôme « clef » : la présence de sang dans les selles. De ce fait, le patient consulte plus rapidement et le diagnostic est alors posé.

Mise au point initiale

Le diagnostic de MICI repose sur un faisceau d'arguments : cliniques, biologiques, histologiques, endoscopiques et/ou radiologiques.

Il n'existe pas de test biologique discriminant pour établir l'existence d'une MICI. Comme signalé, la découverte d'un syndrome inflammatoire biologique doit faire logiquement suspecter le diagnostic de MICI mais l'absence de cette inflammation ne l'exclut pas pour autant : une augmentation de la CRP n'est, en effet, pas retrouvée chez tous les patients souffrant de poussée de MC et n'existe qu'en cas de poussée sévère de RC.

Les **sérologies spécifiques** (anticorps anti-saccharomyces cerevisiae ou ASCA pour la MC et anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles ou ANCA pour la RC) sont d'une utilité très limitée dans la



recherche d'une MICI étant donné leur faible sensibilité. Ils ne font donc pas partie des tests de base à réaliser. Ces sérologies sont le plus souvent utilisées dans le cas des colites indéterminées, sans de nouveau s'avérer décisives dans la majorité des cas⁵.

Par contre, le dosage de la **calprotectine** (enzyme du cytoplasme des neutrophiles) dans les selles est un test très sensible qui fait suspecter, lorsqu'il est augmenté ($>200 \mu\text{g/g}$ de selles), la présence de lésions dans le grêle ou le colon. Ce test permet donc de différencier une pathologie fonctionnelle d'une pathologie lésionnelle mais sans être spécifique des MICI⁶. Il peut dès lors orienter le clinicien vers la réalisation d'examens plus invasifs.

L'**endoscopie** est une étape obligée dans le diagnostic des MICI car elle objective la présence de lésions, leur localisation, leur sévérité et permet la réalisation de biopsies qui permettent une analyse histologique. La rectosigmoidoscopie est l'examen de référence initial pour le diagnostic de la RC étant donné la localisation rectale. Elle sera le plus souvent complétée dans un deuxième temps par une iléocoloscopie pour juger de l'extension et de l'absence de pathologie associée. Si une MC est suspectée, une iléocoloscopie sera réalisée d'emblée, couplée éventuellement à une oesogastroduodénoscopie à la recherche de lésions du tube digestif supérieur (atteinte plus fréquemment rencontrées chez les jeunes patients). La vidéocapsule n'est utilisée que dans des situations très spécifiques, rares, et n'est pas remboursée dans le cadre des MICI.

L'**imagerie médicale** (échographie abdominale, entéro-IRM, IRM du périnée, CT scan abdominal) contribue également à ce diagnostic, en particulier dans la MC où elle objective notamment les lésions grêles non accessibles à l'endoscopie conventionnelle. L'échographie abdominale constitue un excellent examen de recherche et de suivi de la MC et présente de nombreux avantages : examen non irradiant, non invasif, de faible cout et facile d'accès. Le classique transit grêle est progressivement remplacé par l'entéro-IRM qui a comme avantage, outre son absence d'irradiation, de permettre la visualisation de l'ensemble de la paroi intestinale et son environnement. Le CT scan est réservé aux situations urgentes et à la recherche de complications (abcès). L'écho-endoscopie et l'IRM du périnée sont utilisées dans la prise en charge des fistules anales de la MC.

Les traitements des MICI

L'évolution de ces maladies est caractérisée par une succession de phases de poussée (période symptomatique) et des phases de rémission (période asymptomatique). Ces cycles peuvent être très différents d'un patient à l'autre. A un extrême, on retrouve des patients qui présentent une seule poussée puis demeurent asymptomatiques. A un autre extrême, certains patients restent en phase de poussée sans jamais atteindre une véritable rémission. La fréquence de ces cycles « phase active-phase quiescente» est un des différents paramètres qui caractérisent la sévérité de la maladie. Les MICI peuvent avoir un impact négatif très important sur la qualité de vie des patients, l'intégration sociale et familiale, le développement professionnel, ou sur la croissance des cas pédiatriques. Même si aucun traitement médical ne permet actuellement de guérir le patient de sa MICI, les divers médicaments utilisés permettent à la toute grande majorité des patients de réaliser tous leurs projets familiaux, sociaux et professionnels.





TRAITEMENT MÉDICAL

Les principaux traitements utilisés dans les MCI sont repris dans les **tableaux 2 et 3**. Les traitements de nutrition entérale (pédiatrie) et parentérale ne sont pas repris.

Tableau 2 : médicaments dans la maladie de Crohn (les aminosalicylés ne constituent plus un premier choix)

Poussée	Maintien de la rémission
<p>(Aminosalicylés) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sulfasalazine (Salazopyrine® 3g/j) - Mésalazine (Pentasa®, Colitofalk®, 3-4g/j) 	<p>(Aminosalicylés) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sulfasalazine (Salazopyrine® 3g/j) - Mésalazine (Pentasa®, Colitofalk®, 3-4g/j)
<p>Antibiotiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Métronidazole (500 mg 3/j) - Ciprofloxacine (500 mg 2/j) 	<p>Immunosupresseurs :</p> <p>Thiopurines :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Azathioprine (Imuran®) : 2-2,5mg/kg/j - Mercaptopurine (Puri-Nethol®) : 1-1,5mg/kg/j
<p>Corticoïdes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - « topiques » : budésonide (Entocort®, Budénofalk®), 9 mg/j en une prise le matin - Classique : méthylprednisolone (Medrol® de 0,5 à 1 mg/kg/j en une prise le matin) 	<p>Methotrexate (Ledertrexate®) : 25 mg 1/semaine pendant 12 semaines puis 15 mg/semaine, en sous-cutané ou per os</p>
<p>Anti-TNF :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Infliximab (Remicade®), 5mg/kg en IV (perfusion de 2h) à 0, 2 et 6 semaines. - Adalimumab (Humira®), 160 puis 80 puis 40 mg en sous-cutané/2 semaines. 	<p>Anti-TNF :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Infliximab (Remicade®), 5mg/kg en IV (perfusion de 1 à 2h) / 8 semaines. - Adalimumab (Humira®), 40 mg en sous-cutané / 2 semaines.

Tableau 3 : médicaments dans la rectocolite

Poussée	Maintien de la rémission
<p>Aminosalicylés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sulfasalazine (Salazopyrine® 3g/j) - Mésalazine (Pentasa®, Colitofalk®, 3-4g/j), suppo : 500-1g/j, lavement-mousse 1-4g/j 	<p>Aminosalicylés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sulfasalazine (Salazopyrine® 1,5-3g/j) - Mésalazine (Pentasa®, Colitofalk®, 2-4g/j)
<p>Corticoïdes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - « topiques » : beclamethasone dipropionate (Clipper®, 5mg 1/j le matin) - Classique : méthylprednisolone (Medrol® de 0,5 à 1 mg/kg/j en une prise le matin) 	<p>Immunosupresseurs (Thiopurines) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Azathioprine (Imuran®) : 2-2,5mg/kg/j - Mercaptopurine (Puri-Nethol®) : 1-1,5mg/kg/j
<p>Ciclosporine (Neoral®) selon dosage sanguin</p>	
<p>Anti-TNF :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Infliximab (Remicade®), 5mg/kg en IV (perfusion de 2h) à 0, 2 et 6 semaines. - Adalimumab (Humira®), 160 puis 80 puis 40 mg en sous-cutané/2 semaines. 	<p>Anti-TNF :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Infliximab (Remicade®), 5mg/kg en IV (perfusion de 1 à 2h) / 8 semaines. - Adalimumab (Humira®), 40 mg en sous-cutané / 2 semaines.





Traitements « classiques »

Les **aminosalicylés** regroupent la sulfasalazine^a et son principe actif, la mésalazine^b. Ces médicaments constituent le traitement de premier choix de la RC et sont d'ailleurs très efficaces tant pour le traitement de la poussée que pour le traitement d'entretien. Leur action se fait au contact de la muqueuse malade (traitement topique). Leur utilisation dans la MC est discutée. Ils ne sont plus repris dans les « guidelines » européens (ECCO) du traitement d'attaque de la MC⁷, raison pour laquelle ils sont entre parenthèses dans le tableau 2. Leur pouvoir anticancéreux justifie leur prescription en traitement d'entretien dans la MC colique (dose minimale recommandée 1,5g/j). Les dérivés mésalazine sont actuellement prescrits à raison de deux voire une prise par jour (granules), ce qui augmente la compliance et l'efficacité.

Les **corticoïdes topiques** de type budésonide^c sont utilisés dans la MC et ont une action sur la localisation iléo-colique droite. Le dipropionate de bêclométhasone^d est, par contre, plus souvent utilisé dans la RC car son action est disséminée tout le long du colon. La principale caractéristique de ces corticoïdes topiques est d'éviter une imprégnation systémique, et dès lors, d'occasionner moins d'effets secondaires que les corticoïdes classiques. Ils sont néanmoins moins efficaces que ces derniers et sont donc plutôt utilisés dans des poussées modérées.

Les **corticoïdes classiques** (methylprednisolone^e) sont très efficaces, tant dans le traitement de la MC (90 % de réponse, à la dose de 1mg/kg⁸) que dans la RC. Malheureusement, l'importance de leurs effets secondaires lors d'une prise prolongée contre-indique une utilisation à long terme. Bon nombre de patients deviennent dépendant des corticoïdes : une diminution des doses ou un arrêt du traitement entraîne une réapparition des symptômes⁹. A noter que certains patients, fortement améliorés par ces corticoïdes au quotidien, « s'automédiquent » sans avoir conscience des conséquences à long terme.

Immunosuppresseurs

Ce phénomène de cortico-dépendance est une des principales indications de la mise en route des immunosuppresseurs. Ces médicaments sont utilisés comme traitement de fond pour stabiliser la maladie et permettre une épargne cortisonique, voire une cicatrisation des lésions. L'utilisation des immunosuppresseurs s'est considérablement accrue au cours des vingt dernières années pour atteindre dans certains centres plus de 60 % des patients traités pour une MC.

Parmi ces médicaments, les **Thiopurines** (TP) sont la principale classe d'immunosuppresseurs utilisés, tant dans la MC que dans la RC. Leur efficacité est lente (plusieurs mois). Etant donné le risque de leucopénie, un suivi biologique est préconisé. Le dosage de la TPMT, (thiopurine methyltransférase), une des enzymes qui métabolisent les TP, et dont l'activité varie dans la population, est possible et permet d'optimaliser la dose avant le début du traitement¹⁰. Des réactions allergiques peuvent survenir (pancréatites, syndrome grippal,...) dans les premières semaines de traitement et contre-indiquent alors le plus souvent la reprise du traitement. Comme pour tout immunosuppresseur, un sur-risque infectieux est fréquemment évoqué, mais il se révèle en définitive limité et est de toute façon moindre que le risque infectieux lié aux corticoïdes. Le risque de lymphome est légèrement augmenté puisqu'en risque absolu on passe de 2-4/10000 à 6-8/10000. Ce sur-risque disparaît à l'arrêt du traitement. Les bénéfices de ce type de traitement dépassent donc largement les inconvénients et expliquent leur utilisation croissante.

Le **méthotrexate^f** a une efficacité reconnue dans la MC¹¹. Son utilité éventuelle dans la RC est

a. Salazopyrine®

b. Pentasa®, Colitofalk®

c. Entocort®, Budénofalk®

d. Clipper®

e. Medrol®

f. Ledertrexate®



l'objet de l'étude METEOR dont les résultats seront communiqués en 2014. Il est le plus souvent prescrit en sous-cutanée car son absorption intestinale est faible ce qui pose évidemment la question de l'efficacité de sa prise per os dans une pathologie grêle. Il constitue un agent tératogène et doit être arrêté, tant chez la femme que chez l'homme, 3 mois avant la conception. De ce fait, dans la population MCI en âge de procréer, il est le plus souvent utilisé, en deuxième intention, après les TP. La **ciclosporine^g** est utilisée chez les patients souffrant de colite ulcéreuse grave, réfractaire aux corticoïdes intraveineux¹². Son utilisation est limitée dans le temps (habituellement 3 mois) notamment à cause de ses nombreux effets secondaires. Elle est ensuite le plus souvent relayée par les TP. Elle n'est plus guère utilisée dans la MC depuis l'avènement des anti-TNF. Cela pourrait également être le cas dans la RC. En effet, une étude récente (CYSIF) a démontré une efficacité similaire de l'infliximab et de la ciclosporine en cas de colite ulcéreuse réfractaire aux corticoïdes intraveineux¹³.

Biothérapies (anti-TNF)

Les Anti-TNF (infliximab^h et adalimumabⁱ) sont efficaces dans le traitement des formes inflammatoires et fistulisantes de la MC ainsi que dans la RC, tant pour l'induction que pour le maintien d'une rémission¹⁴⁻¹⁶. Traitements onéreux, ils sont remboursés chez les patients symptomatiques malgré un traitement par corticoïdes et/ou immunosupresseur pris pendant une période de 3 mois. Il est nécessaire de réaliser une intradermoréaction à la tuberculine et une radiographie du thorax avant d'instaurer ce traitement car cette classe de médicaments favorise le réveil d'une tuberculose latente. Si ces tests se révèlent positifs une consultation en pneumologie est préconisée avec instauration d'un traitement antituberculeux prophylactique.

Les études SONIC¹⁷ pour la MC, et SUCCESS¹⁸ pour la RC ont démontré que l'association de TP et d'infliximab est supérieure à chacune des médications prescrites isolément. La durée de cette bithérapie est discutée, tout comme l'est également la durée totale du traitement par anti-TNF.

D'autres anti-TNF que ceux cités ici sont également efficaces dans les MCI (certolizumab pegol dans la MC¹⁹ et golimumab dans la RC), mais ils ne sont pas disponibles en Belgique actuellement. Les fiches complètes de ces divers médicaments utilisés dans les MCI peuvent être consultées sur le site <http://www.getaid.org/03-fiches/fiches-medicaments.asp>

Traitements symptomatiques

Le **lopéramide** est remboursé en cas de MCI, avec ou sans intervention chirurgicale, et bien évidemment utile (dose maximale 8/j). Les **antispasmodiques** peuvent être prescrits, en particulier aux patients avec trouble fonctionnel associé. Tout comme le lopéramide, il faut suspendre ces traitements en cas de poussée, de présence de sang... La **cholestyramine^j** est particulièrement utile en cas de diarrhées consécutives à la malabsorption des sels biliaires chez les patients MC ayant subi une résection iléale terminale. En ce qui concerne les **probiotiques**, les études contre placebo n'ont pas démontré d'efficacité dans la MC, alors que dans la RC, une efficacité (comparable aux aminosalicylés) a été décrite en Allemagne avec une souche *Escherichia coli* (EC Nissle 1917 Mutaflor[®]). Une efficacité d'un probiotique (VSL3[®]) est également observée dans le traitement de la pochite (inflammation du réservoir iléo-anal confectionné après colectomie pour RC).

g. *Neoral*[®]
h. *Remicade*[®]
i. *Humira*[®]

j. *Questran*[®]





Grossesse

Tous les médicaments évoqués, sauf le Méthotrexate, sont autorisés pendant la grossesse et l'allaitement. Ils peuvent donc être maintenus s'ils se sont montrés efficaces (maintien de la maladie à l'état quiescent). Lors d'une grossesse, en effet, le risque principal d'une MCI est clairement lié à l'activité de la maladie, celle-ci pouvant être responsable de prématurité, de petit poids à la naissance ou de fausses couches.

TRAITEMENT CHIRURGICAL

Le traitement chirurgical est réservé aux formes compliquées de la **maladie de Crohn** : sténose, abcès, fistule, perforation, cancer... En effet, la résection du segment malade ne guérit pas le patient. Le recours à la chirurgie est néanmoins très fréquent et est estimé à 50 % après 5 ans et 80 % après 20 ans d'évolution²⁰. Ceci s'explique par l'histoire naturelle de la maladie, qui évolue d'une forme inflammatoire vers des formes sténosantes ou pénétrantes (fistulisantes)²¹. Une récidive endoscopique de la maladie s'observe dans près de 75 % des cas à 1 an²². Le mot d'ordre est donc d'être « économe » et de ne réséquer que le strict nécessaire, voire d'éviter des résections par la réalisation de stricturoplasties. La chirurgie est également très fréquemment pratiquée en cas d'atteinte anale de la MC. En effet, le traitement de cette situation difficile est le plus souvent médico-chirurgical²³.

Dans la **rectocolite**, la chirurgie « guérit » le patient de la maladie, puisque l'ensemble de l'organe malade est réséqué (proctocolectomie totale). L'exérèse du rectum et du colon, organes de confort, entraîne un nombre accru de selles (5-6 selles/jour en moyenne) et justifie fréquemment la poursuite de traitement par des ralentisseurs du transit (lopéramide^k). Le plus souvent, une anastomose iléo-anale avec réservoir en J est confectionnée et permet au patient de retrouver une bonne qualité de vie. Par ailleurs, il existe une morbidité propre à la chirurgie (complications post-opératoires..) ainsi qu'un risque de complication à long terme telle la « pochite » qui correspond à une inflammation de ce réservoir iléo-anal. Les taux d'incidence de pochite varient selon les études de 45 à 60 % (en fonction des critères choisis). Pour ces différentes raisons, la chirurgie n'est réalisée qu'en cas d'échec du traitement médical ou de cancérisation. Le risque cumulé de colectomie dans la RC varie entre 10 et 30% après 25 ans. L'extension et la sévérité de la RC au moment du diagnostic sont les meilleurs facteurs prédictifs du risque de colectomie.

Evolution du traitement des MCI

Avec l'utilisation croissante des immunosupresseurs et l'avènement des anti-TNF, les objectifs des traitements des MCI ont évolué au cours des dix dernières années. Auparavant, le but était d'obtenir un patient asymptomatique et préférentiellement sans corticoïdes. Actuellement, on s'intéresse à l'évolutivité de la maladie, même au cours des phases asymptomatiques, en essayant, si possible, d'obtenir une cicatrisation des lésions. En effet, il a été démontré qu'un état de rémission profonde (absence de lésion) est associé à une diminution du nombre d'hospitalisation et d'un moindre recours à la chirurgie. Seuls les immunosupresseurs et les anti-TNF permettent d'atteindre cet état de cicatrisation et c'est une des explications de leur utilisation croissante mais également plus

k. Imodium[®]



précoce pour tenter de modifier l'histoire naturelle de la MICI. Il est donc de plus en plus fréquent d'envisager de traiter les patients au-delà des symptômes. Des outils comme la calprotectine, la CRP, l'échographie, la RMN voire l'endoscopie sont particulièrement utiles dans le suivi de ces patients asymptomatiques pour détecter des maladies évolutives mais silencieuses.

Rôle du médecin généraliste

Le médecin traitant, par définition en première ligne, joue un rôle primordial dans la prise en charge des MICI ainsi que dans l'application des traitements et le relais des informations.

Le médecin généraliste va régulièrement être confronté à une **symptomatologie digestive** chez son patient MICI et il devra distinguer une réelle poussée de la maladie d'autres événements gastroentérologiques non-MICI. En effet, un patient MICI, peut comme tout autre patient, présenter une infection. Celle-ci doit être exclue avant d'envisager un traitement ciblé de la MICI (notamment des corticoïdes).

De même, un **épisode infectieux** survenant chez un patient sous anti-TNF fera postposer l'administration du traitement jusqu'à résolution du tableau septique.

L'**arrêt du tabac** est un objectif important en général, mais également dans le traitement de la MC. Il est malheureusement trop peu souvent atteint²⁴. On a coutume de dire que l'arrêt du tabac a une action sur la MC équivalente, en terme d'efficacité, à la prise d'un immunosupresseur ! Le rôle du personnel soignant est de rappeler cet effet néfaste du tabac et d'aider le patient, par tous les moyens disponibles, à atteindre cet objectif. Pour les MICI, il n'existe aucune contre-indication aux différentes méthodes ou médications anti-tabac.

Dans la RC, par contre, l'arrêt du tabac peut favoriser l'apparition d'une poussée de la maladie. Nous n'encourageons pas pour autant ces patients à fumer ! Mais il est préférable d'envisager un sevrage tabagique en phase quiescente de la maladie et sous traitement de fond efficace.

La **non-compliance** constitue un réel problème dans beaucoup de pathologies et les MICI en sont un bon exemple. La population atteinte est par ailleurs relativement jeune et également plus facilement tentée d'arrêter tout traitement, en particulier en phase quiescente : « Je ne me sens pas malade, je suis jeune, j'ai autre chose en tête que prendre ces médicaments ! » Cet arrêt est source fréquente de rechutes, parfois sévères. Par ses informations et ses encouragements, le médecin doit régulièrement motiver et éduquer son patient.

Le renouvellement des ordonnances est l'occasion de vérifier cette compliance mais également de réaliser les **contrôles biologiques** nécessaires pour les différents traitements. Certains indices biologiques sont par ailleurs le reflet indirect de la prise de TP : macrocytose, valeurs normales basses de la leucocytose.

Certains patients, « perdus de vue » par leur gastro-entérologue, car totalement asymptomatiques oublient l'intérêt d'un **suivi coloscopique**. En effet, après 8 à 10 ans d'évolution, il est recommandé que les patients atteints d'une inflammation chronique du colon fassent l'objet d'une surveillance par endoscopie. Le but est de dépister l'apparition de dysplasie. Ce risque, non systématique, de dégénérescence néoplasique existe tant pour la RC que pour la MC colique, et est proportionnel à l'étendue, la sévérité et la durée d'évolution. Ce risque peut être rappelé au patient à l'occasion d'une





consultation et le motiver à reprendre leur suivi.

Enfin, un panel d'experts européens a proposé des recommandations ayant pour but de minimiser la morbidité voire la mortalité liée aux infections opportunistes chez les patients MCI, par **vaccinations**²⁵. En effet, la prévention est de loin l'étape la plus importante et efficace. Il est ainsi souvent proposé aux patients de réaliser des vaccinations à partir du moment où ils sont exposés régulièrement à des corticoïdes, à des immunosuppresseurs et/ou des anti-TNF. Les vaccins recommandés sont : hépatite B, grippe, pneumocoque, HPV...

Les recommandations classiques de **dépistage de néoplasie** appliquées dans la population générale le sont également à la population MCI, en particulier sous immunosuppresseurs. Notamment, un contrôle dermatologique annuel est conseillé (risque augmenté de cancers non-mélanomes sous TP) ainsi que l'application des mesures préventives anti UV.

En pratique, nous retiendrons

- I Il faut envisager un diagnostic de maladie de Crohn face à une gastroentérite et/ou une douleur de la FID qui se prolonge, une lésion anale complexe et persistante, l'association de ces symptômes à un syndrome inflammatoire ou une altération de l'état général.
- II Le diagnostic de rectocolite doit être évoqué face à tout symptôme de rectite (épreintes, ténèses, diarrhées) avec rectorragies.
- III La mise au point diagnostique et la décision thérapeutique (cf. Tab. 2 et 3) reviennent au gastroentérologue.
- IV Notre rôle de généraliste est de :
 - détecter les poussées de la maladie (à différencier d'avec des événements digestifs intercurrents) ;
 - chez les patients sous immunosuppresseurs et anti-TNF, guetter tout risque infectieux et proposer la vaccination contre pneumocoque, grippe, hépatite B...
 - obtenir l'arrêt du tabac, en particulier dans la maladie de Crohn ;
 - surveiller la compliance au traitement (doit être pris même en dehors des poussées) ;
 - effectuer les contrôles biologiques imposés par le type de traitement suivi (cf. Tab. 4)
 - Inviter à un contrôle coloscopique dès 8 à 10 ans d'évolution de rectocolite ou de Crohn avec localisation colique.

La Rédaction



Tableau 4 : suivi du patient MICI

Médicaments	Suivi du traitement	Précautions
Aminosalicylés	Fonction rénale et sédiment urinaire/ 6 mois (néphrite interstitielle très rare)	Diminution de la fertilité masculine avec la salazopyrine. (spermatogenèse normale 3 mois après arrêt).
Azathioprine/ mercaptourine	Hémogramme et tests hépatiques / 2 sem pendant 2 mois puis 1x / 3 mois. Dosage lipase si douleur abdominale inhabituelle (pancréatite allergique ?)	Risque accru de pancytopenie si l'allopurinol est associé !
Méthotrexate	Hémogramme et tests hépatiques/ 2 sem pendant 2 mois puis 1x /3mois. (biopsie hépatique au long cours n'est plus recommandée)	Cl si grossesse (arrêt 3 mois avant), allaitement, insuffisance rénale ou hépatique sévère. Ne pas à associer au Bactrim®. Eviter les AINS. Eviter si obésité, diabète, éthylosme.
Anti-TNF	Hémogramme et tests hépatiques / 2 à 4 mois. Rx thorax et IDR tuberculine avant début du traitement	Retarder l'injection d'anti-TNF si infection intercurrente
Coloscopie	Pas systématique (pas d'intérêt à réaliser une coloscopie tous les ans). A réaliser si question et/ou modification du traitement envisagé. Une surveillance du risque carcinologique par coloscopie est indiquée après 8-10 ans d'évolution si colite étendue, après 15 ans évolution si colite gauche dans la RC et la MC colique. La fréquence des contrôles varie en fonction des facteurs de risque (durée, sévérité, extension, cholangite sclérosante associée, antécédents familiaux de CCR,...)	
Vaccination	! Chez les patients sous immunosupresseurs ou anti-TNF, tous les vaccins vivants sont contre-indiqués : fièvre jaune, rougeole, oreillons, rubéole, tuberculose (BCG), varicelle. Par contre, les vaccins suivants sont préconisés : hépatite B, grippe, pneumocoque, HPV (tous les vaccins inactivés peuvent être administrés).	

CONCLUSION

La prise en charge des MICI a évolué au cours de ces dernières années. Les méthodes non invasives sont de plus en plus utilisées dans le diagnostic et le suivi de ces maladies, même si l'endoscopie demeure l'examen de référence. Les objectifs de traitements ont changé pour s'orienter de plus en plus du contrôle des symptômes vers un contrôle de l'évolution des pathologies. Le but ambitieux est de modifier l'histoire naturelle des MICI et permettre ainsi d'éviter des dommages irréversibles dans un sous-groupe de patients dont le profil d'évolution de la maladie est jugé sévère. Pour obtenir ce résultat, une utilisation croissante des immunosupresseurs et des anti-TNF s'avère nécessaire. Ces médications permettent, entre autres avantages, d'obtenir la cicatrisation des lésions. Bien que les données sur leur sécurité thérapeutique s'accumulent, une utilisation vigilante reste indispensable. L'amélioration de la qualité de vie et du pronostic global des patients souffrant de MICI passe par une collaboration étroite entre le patient, le gastro-entérologue et le médecin généraliste.



BIBLIOGRAPHIE

- 1 Momozawa Y, Mni M, Nakamura K, Coppieters W, Almer S, Amininejad L et al. Resequencing of positional candidates identifies low frequency IL23R coding variants protecting against inflammatory bowel disease. *Nat Genet* 2011; 43:43-7.
- 2 Hugot J-P. Génétique des maladies chroniques de l'intestin. DIU de MCI 2006; cours 2:1-24.
- 3 Auvin S, Molinie F, Gower-Rousseau C, Brazier F, Merle V, Grandbastien B et al. Incidence, clinical presentation and location at diagnosis of pediatric inflammatory bowel disease: a prospective population-based study in northern France (1988-1999). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41:49-55.
- 4 Chouraki V, Savoie G, Dauchet L, Vernier-Massouille G, Dupas JL, Merle V et al. The changing pattern of Crohn's disease incidence in northern France: a continuing increase in the 10- to 19-year-old age bracket (1988-2007). *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33:1133-42.
- 5 Reumaux D, Sendid B, Poulaïn D, Duthilleul P, Dewit O, Colombel JF. Serological markers in inflammatory bowel diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17:19-35.
- 6 Tibble J, Teahan K, Thjodleifsson B, Roseth A, Sigthorsson G, Bridger S et al. A simple method for assessing intestinal inflammation in Crohn's disease. *Gut* 2000; 47:506-13.
- 7 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.
- 8 Modigliani R, Mary JY, Simon JF, Cortot A, Soule JC, Gendre JP et al. Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. Groupe d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology* 1990; 98:811-8.
- 9 Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2001; 121:255-60.
- 10 Dewit O, Starkel P, Roblin X. Thiopurine metabolism monitoring: implications in inflammatory bowel diseases. *Eur J Clin Invest* 2010; 40:1037-47.
- 11 Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, Steinhart AH et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342:1627-32.
- 12 Lichtenberger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994; 330:1841-5.
- 13 Laharie D, Boureille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y, Filippi J et al. Cyclosporine versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label, randomized trial. *Lancet* 2012; 380:1909-15.
- 14 Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezand RA et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340:1398-405.
- 15 Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. *Crohn's Disease cA2 Study Group*. *N Engl J Med* 1997; 337:1029-35.
- 16 Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353:2462-76.
- 17 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.
- 18 Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Velazquez JRM, Khalif I, Flint L et al. Infliximab, azathioprine, or infliximab + azathioprine for treatment of moderate to severe ulcerative colitis: The UC SUCCESS trial. Oral presentation at ECCO 2012.
- 19 Hébuterne X, Lémann M, Bouhnik Y, Dewit O, Dupas JL, Mross M et al. Endoscopic improvement of mucosal lesions in patients with moderate to severe ileocolonic Crohn's disease following treatment with certolizumab pegol. *Gut* 2013; 62:201-8.
- 20 Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30:699-706.
- 21 Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugerie L, Carbonnel F, Parc R et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8:244-50.
- 22 Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990; 99:956-63.
- 23 Dewit O. Le traitement des fistules anales dans la maladie de Crohn. *Acta endoscopica* 2007; 37:285-294.
- 24 Cosnes J. Smoking, physical activity, nutrition and lifestyle: environmental factors and their impact on IBD. *Dig Dis* 2010; 28:411-7.
- 25 Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y, Conlon C, De Munter P, D'Haens G et al. European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2009; 3:47-91.