

Nouveautés dans la stratégie thérapeutique des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Objectifs pédagogiques

Dans la maladie de Crohn :

- connaître les résultats des stratégies de traitement conventionnelles sur le développement des complications et le recours à la chirurgie ;
- connaître les facteurs de risque de développement de formes sévères de la maladie ;
- connaître les stratégies de traitement précoce par immunosuppresseur et/ou anti-TNF et leur impact sur la cicatrisation des lésions et le recours à la chirurgie ;
- discuter les modalités d'arrêt éventuel des traitements par anti-TNF.

Dans la rectocolite ulcéro-hémorragique :

- connaître les résultats des anti-TNF dans les colites réfractaires aux traitements conventionnels et dans les colites graves ;
- discuter la place des anti-TNF dans l'arsenal thérapeutique de cette affection.

Introduction

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont des affections caractérisées par une inflammation chronique ou récidivante de la paroi intestinale. Il s'agit de maladies dites « complexes », multifactorielles et polygéniques. La maladie de Crohn (MC) se caractérise

par une inflammation discontinue et transpariétale du tractus gastro-intestinal, touchant préférentiellement les régions iléales, coliques et anales mais pouvant atteindre tout autre segment. L'apparition des lésions et leur progression peuvent conduire au développement de complications sténosantes et/ou fistulisantes. Ces complications représentent la cause principale des recours à la chirurgie et des séquelles définitives liées à cette affection. Ces complications peuvent déjà être présentes au diagnostic mais se développent habituellement avec le temps et la proportion de patients présentant ces complications augmente au fil du temps [1, 2]. La symptomatologie générée tant par l'inflammation intestinale que par ses complications et les séquelles qui en découlent est responsable d'une nette altération de la qualité de vie et d'une difficulté à mener une vie socio-professionnelle normale. Ces formes dites sévères ou invalidantes de la maladie touchent près de deux tiers des patients [3-6]. La rectocolite-ulcéro-hémorragique (RCUH) se caractérise par une atteinte essentiellement muqueuse commençant au rectum et s'étendant sur une longueur variable, pouvant donner un éventail de tableaux cliniques allant de la simple proctite à la pancolite. Les complications principales sont la colite sévère généralement extensive et pouvant déboucher sur un tableau d'hémorragie massive ou de colectasie

E. Louis,
J. Belaïche,
C. Reenaers

et de perforation colique et la cancérisation colique [7, 8]. Ces deux complications principales résultent d'une inflammation non contrôlée, soit sévère et aiguë pour la colite sévère, soit chronique pour la cancérisation.

Jusqu'au début des années 2000, l'objectif principal du traitement des MICI a été le contrôle des symptômes, le maintien de la rémission clinique, la chirurgie de résection étant utilisée comme une des options de traitement lorsque les traitements médicamenteux étaient insuffisamment efficaces ou mal tolérés. Une meilleure connaissance de l'histoire naturelle des MICI ainsi que l'avènement des anti-TNF ont significativement modifié les objectifs thérapeutiques et la prise en charge de ces maladies au cours des 5 dernières années. L'objectif des traitements est actuellement l'absence complète d'activité et d'évolution de ces maladies et l'absence de résection chirurgicale avec la possibilité de mener une vie entièrement normale tout en minimisant les risques liés aux traitements. Dans la MC, les nouvelles stratégies visent notamment à éviter le développement des complications et des séquelles chirurgicales. Ces stratégies impliquent l'identification des patients à risque de développer ces complications, la mise en route précoce chez ces patients de médicaments

■ E. Louis (✉), J. Belaïche, C. Reenaers
Service de gastroentérologie, CHU de Liège, Belgique
E-mail : edouard.louis@ulg.ac.be

susceptibles d'éviter ce développement (immunosuppresseurs et anti-TNF), et la discussion d'un arrêt de ces traitements lorsque la maladie semble suffisamment contrôlée. Dans la RCUH, les nouvelles stratégies visent à optimiser le contrôle de l'inflammation à long terme de manière à réduire le risque de cancérisation colique et également à repousser l'option chirurgicale de colo-proctectomie totale à la fois dans la maladie chronique active et la colite sévère par l'utilisation des immunosuppresseurs et des anti-TNF.

Maladie de Crohn

Résultats cliniques des stratégies thérapeutiques conventionnelles

La stratégie thérapeutique conventionnelle dans la maladie de Crohn est fondée sur une escalade thérapeutique en fonction de l'évolution clinique. Les premières lignes thérapeutiques sont constituées des dérivés de la mesalazine et des corticoïdes topiques ou systémiques. Le recours aux immunosuppresseurs se fait lorsqu'il existe une corticodépendance ou une corticorésistance. Dans ce contexte, depuis le début des années 2000, les anti-TNF ont d'abord été utilisés dans les cas résistants aux immunosuppresseurs et aux cures répétées de corticoïdes. Cette stratégie thérapeutique dans laquelle l'escalade thérapeutique est motivée par l'échappement aux lignes de traitement précédentes avec le développement de complication n'a pas permis de diminuer le recours à la chirurgie et n'a pas fondamentalement changé l'histoire naturelle de la maladie de Crohn. Même l'augmentation récente et progressive au cours des 10-20 dernières années des immunosuppresseurs n'a pas modifié le recours à la chirurgie [9]. Ce résultat décevant peut être dû à la fois à un contrôle insuffisant de la maladie par les immunosuppresseurs, mais aussi à une utilisation trop tardive de ceux-ci, leur mise en route étant souvent faite après le développement des complications

et le recours aux premières chirurgies [9]. Devant ces résultats et la constatation par plusieurs études indépendantes du développement progressif des complications sténosantes et fistulisantes de la maladie, et de leurs conséquences chez près de deux tiers des patients au bout de 10 ans d'évolution [1, 2], il est devenu clair qu'il fallait tenter d'intervenir plus efficacement avant que ces complications ne se développent. Pour ce faire, il faut être capable d'une part de prédire l'évolution de la maladie pour sélectionner les patients adéquats et, d'autre part, disposer de médicament capable d'empêcher cette évolution clinique.

Identification des patients à risque de maladie sévère

Dans une première étude, l'équipe de Saint-Antoine à Paris a tout d'abord tenté d'établir de façon rétrospective sur une large cohorte de plus de 1 000 patients, les facteurs cliniques et démographiques associés au développement d'une maladie non débilitante dans les 5 ans après le diagnostic [5]. Une maladie débilitante était notamment définie par une symptomatologie invalidante chronique, la nécessité d'hospitalisation, le développement de complications, le recours à des traitements immunosuppresseurs ou anti-TNF et le recours à la chirurgie. Ils ont ensuite tenté de valider ces facteurs de façon prospective sur une cohorte de plusieurs centaines de patients et de construire un modèle prédictif. Ce travail a permis d'établir qu'un diagnostic avant 40 ans, le recours à une corticothérapie pour le traitement de la première poussée de la maladie et la présence de lésions périanales au diagnostic étaient indépendamment associés au risque de développer une maladie de Crohn débilitante précoce et que la présence de deux de ces facteurs de risque était associée à une valeur prédictive positive supérieur à 90 %. Ces facteurs prédictifs, de même que l'existence d'une forme extensive iléo-colique de

la maladie, ont pu être confirmés dans deux études indépendantes, belge [6] et nord-américaine [10]. Dans l'étude belge, les auteurs ont également tenté d'établir un autre modèle prédictif, fondé sur une définition différente de la maladie de Crohn sévère [6]. En effet, la définition de maladie débilitante proposée par l'équipe de Saint-Antoine s'applique à une large proportion de patients (50-85 % en fonction des populations étudiées), peut-être trop large pour l'application d'une stratégie thérapeutique basée d'emblée sur les immunosuppresseurs et/ou les anti-TNF. Le but de cette étude belge était donc de proposer une définition s'appliquant à un nombre plus restreint de patients : une maladie sévère était définie par le développement au cours de l'évolution de la maladie de lésions et de séquelles intestinales irréversibles et cliniquement importantes, à savoir toute résection colique ou une résection du grêle de plus de 50 cm, une stomie définitive ou des lésions périanales complexes. Cette définition s'appliquait à environ 30 % des patients après 10 ans d'évolution. Le modèle prédictif incluait l'existence de sténoses intestinales dès le diagnostic de la maladie et une perte de poids significative au diagnostic. Ce modèle n'a pas encore été validé. D'autres modèles ont également été proposés sur la base de facteurs sérologiques [11, 12], comprenant notamment des anticorps anti-bactériens et/ou anti-glycans, ou génétiques [13]. Ces modèles sont toutefois d'application plus difficile en pratique clinique de routine et n'ont de surcroît pas encore été validés. Un autre facteur prédictif cliniquement utile est basé sur l'importance des lésions endoscopiques à la coloscopie. Cette étude réalisée par l'équipe de Saint-Louis à Paris suggère que l'existence d'ulcères creusants couvrant plus de 10 % de la surface d'au moins un segment colique est associée à un risque de colectomie supérieur à 50 % à 8 ans [14]. Globalement, l'intérêt clinique de ces différents modèles est

limité d'une part par le fait qu'ils se basent sur des définitions particulières et finalement subjectives de la maladie de Crohn sévère et, d'autre part, par des valeurs prédictives positives et négatives en général insuffisantes. Les modèles fondés sur les marqueurs biologiques ou génétiques sont en outre limités par l'accès restreint à ce type de marqueur en pratique de routine. Ils ne doivent donc pas être appliqués de façon dogmatique, mais ils sont néanmoins informatifs d'un ensemble de facteurs associés au développement de formes plus sévères de la maladie de Crohn. Certains de ces facteurs peuvent être utilisés dans la pratique clinique de routine, pour aider à la prise de décision concernant la mise en route précoce d'un traitement immunosuppresseur et/ou biologique. Ces décisions devraient toutefois toujours être prises au cas par cas, en tenant compte du contexte clinique et des attentes spécifiques à chaque patient.

Stratégies thérapeutiques susceptibles de modifier l'histoire naturelle de la maladie

La recherche de facteurs prédictifs du développement de formes sévères de la maladie de Crohn n'a de sens que si des stratégies thérapeutiques susceptibles de prévenir ce développement peuvent être appliquées. Bien que l'utilisation des immunosuppresseurs, notamment les dérivés des purines, ait été associée à une bonne capacité de cicatrisation muqueuse [15] et donc de contrôle profond de la maladie, une étude récente a remis en doute la capacité de ce type de traitement de modifier l'histoire naturelle de la maladie [9]. En effet, l'équipe de Saint-Antoine à Paris a analysé des cohortes successives de patients au cours de 20-30 dernières années et a montré que malgré l'utilisation croissante des immunosuppresseurs, il n'y avait pas eu de réduction significative du recours à la chirurgie, jusqu'au début des années 2000. Néanmoins, l'analyse fine de ces données montre

qu'encore dans les dernières cohortes étudiées, très peu de patients avaient reçu des immunosuppresseurs avant le recours à la chirurgie, suggérant que ces médicaments avaient été donnés trop tardivement pour pouvoir influencer l'histoire naturelle de la maladie mais que leur capacité à modifier cette histoire naturelle n'était pas nécessairement remise en question. Cette hypothèse semble confirmée par une étude pédiatrique plus récente de Lille, montrant que l'utilisation précoce des dérivés de purines est associée à une réduction de recours à la chirurgie dans cette population [16].

Une autre catégorie de médicaments susceptibles de modifier l'histoire naturelle de la maladie de Crohn est constituée par les anti-TNF. Leur capacité à induire une cicatrisation muqueuse complète chez près de la moitié des patients traités suggère la possibilité d'un contrôle profond de la maladie [17]. Ceci est confirmé par l'association entre cette cicatrisation muqueuse obtenue lors d'un traitement de maintenance systématique par infliximab ou par adalimumab et une réduction des hospitalisations et des recours à la chirurgie [18, 19]. La question de savoir si les immunosuppresseurs ou les anti-TNF étaient les plus efficaces pour obtenir une rémission sans stéroïde et la cicatrisation muqueuse qui y est souvent associée a été posée à travers l'étude SONIC [20]. Dans cette étude, des traitements par azathioprine seul, par infliximab seul ou par l'association infliximab-azathioprine, ont été comparés. Après 6 mois, l'association infliximab-azathioprine entraînait une proportion plus élevée de rémission sans stéroïdes et de cicatrisation muqueuse que l'infliximab seul, qui lui-même était supérieur à l'azathioprine seul. À 12 mois, il n'y avait pas de contrôle endoscopique prévu, mais la hiérarchie des traitements était conservée sur le plan de la rémission sans stéroïde. Compte tenu de l'importance pressentie de la cicatrisation

muqueuse sur le contrôle profond de la maladie de Crohn, la supériorité nette de l'infliximab sur l'azathioprine sur ce plan en fait un traitement plus susceptible de modifier l'histoire naturelle de cette maladie. Le traitement par un anti-TNF semble d'autant plus efficace que ce traitement est donné précocement. Cette notion a été suggérée par les analyses rétrospectives des cohortes de patients inclus dans les larges études de phase 3 avec le certolizumab pegol, l'adalimumab et l'infliximab [21-23]. Les résultats d'une étude belgo-hollandaise comparant, chez des maladies de Crohn récemment diagnostiquées, un traitement combinant une induction par l'infliximab et un traitement de maintenance par l'azathioprine à un traitement séquentiel ascendant commençant avec les stéroïdes, les immunosuppresseurs en cas de cortico-dépendance ou corticorésistance et l'infliximab en cas de résistance ou d'intolérance aux immunosuppresseurs, vont également dans ce sens [24]. Dans cette étude, une proportion importante de patients était maintenue en rémission et présentait une cicatrisation muqueuse à 2 ans malgré un simple traitement à la demande par infliximab et un traitement continu par azathioprine.

La question de la tolérance et de la sécurité d'utilisation intervient également dans le choix de la stratégie de traitement, particulièrement si ce traitement est mis en route précocement, chez des patients ne présentant encore que peu ou pas de complication de leur maladie de Crohn. Au cours des dernières années, des données relativement rassurantes se sont accumulées concernant la sécurité d'utilisation à long terme des anti-TNF. Les complications principales, infectieuses sévères ou opportunistes et lymphomateuses, sont connues et de fréquence globalement très faibles [25, 26]. La sécurité d'utilisation au long cours des immunosuppresseurs est finalement moins bien documentée mais probablement pas supérieure, avec des

risques infectieux [25] et lymphomateux [27, 28] également bien établis. D'autres effets secondaires initialement non soupçonnés sont venus alourdir le tableau des effets secondaires potentiels des immunosuppresseurs. Parmi ceux-ci, le risque d'hyperplasie nodulaire régénérative hépatique avec les dérivés des thiopurines, qui pourrait toucher jusqu'à 1 % des patients traités sur une durée de 10 ans [29]. L'efficacité démontrée par l'étude SONIC d'un traitement combinant un immunosuppresseur et un anti-TNF doit être mise en balance avec sa toxicité potentielle. Récemment, plus de dix cas de lymphomes hépato-spléniques très sévères et majoritairement mortels ont été diagnostiqués chez des adultes jeunes recevant quasi tous un traitement combiné par anti-TNF et dérivé des purines [30]. Toutefois, hormis cet effet secondaire extrêmement rare, tant l'analyse des registres [31], des études de phase trois [20-22], des cohortes des centres de référence [32] que celle de l'étude SONIC [20] ne montrent de risque accru chez les patients traités par une combinaison d'immunosuppresseur et d'anti-TNF. La seule combinaison à risque clairement démontrée est en fait celle associant un traitement chronique par corticoïde à un traitement par anti-TNF ou par immunosuppresseur [25, 31]. Le rapport bénéfice/risque des stratégies thérapeutiques proposées doit toutefois être évalué et expliqué aux patients au cas par cas. Si, dans les formes rapidement sévères ou à risque élevé d'évolution sévère, le traitement précoce par anti-TNF semble bien préférable au traitement par immunosuppresseur, l'association systématique à un immunosuppresseur doit peut-être être réservée aux formes les plus sévères ou les plus à risque.

Stratégies de réduction thérapeutique

L'utilisation plus précoce et plus fréquente des immunosuppresseurs et plus récemment des anti-TNF dans la

maladie de Crohn peut entraîner une augmentation à la fois des risques et des coûts médicaux directs liés à la prise en charge de cette maladie. Néanmoins, si ces stratégies de traitement permettent de diminuer la fréquence des hospitalisations et surtout des résections chirurgicales [16, 18, 19], l'impact global tant sur les risques que sur les coûts pourrait être positif au moins à court ou moyen terme. Sur le long terme, des données commencent à être disponibles jusqu'à 5 ans d'utilisation, montrant à la fois le maintien d'une bonne efficacité et d'une bonne tolérance, notamment du traitement par anti-TNF [32]. Néanmoins, des doutes persistent quant à l'innocuité totale de ces traitements au long cours et le caractère coût-efficacité de ces traitements pourrait diminuer avec leur durée. D'autre part, des situations existent, dans lesquelles un arrêt de traitement est souhaité par les patients dans le cadre d'un désir de grossesse par exemple ou pour d'autres motifs personnels. Pour ces différentes raisons, la mise en route d'une stratégie thérapeutique lourde précoce doit faire discuter les possibilités d'arrêt ou de réduction de ce traitement lorsque la maladie semble suffisamment contrôlée. Par analogie avec la situation dite de blanchiment chirurgical, dans laquelle l'ensemble des lésions a été réséqué, la cicatrisation complète des lésions obtenue par les immunosuppresseurs et surtout les anti-TNF pourrait peut-être permettre des phases de rémission prolongées malgré une réduction de traitement. Après résection iléale « curative », une absence de rechute sans traitement a pu être observée chez près d'un tiers des patients à 10 ans [33]. Nous ne disposons pas de ce type de donnée chez des patients mis en rémission médicamenteuse profonde, et la situation ainsi que le type de patient sont certainement différents. Toutefois, des données préliminaires suggèrent qu'une réduction thérapeutique pourrait être possible dans certains cas. Dans la polyarthrite rhumatoïde tout

d'abord, une étude pilote a montré, chez des patients présentant un risque élevé d'évolution sévère de la maladie, qu'un traitement précoce combinant un immunosuppresseur et un anti-TNF entraînait un taux de rémission profonde élevé et que cette rémission était conservée chez un grand nombre de patients, même si l'anti-TNF était arrêté après un an de traitement combiné [34]. Secondairement, l'immunosuppresseur a même pu aussi être stoppé chez certains patients. Le recul par rapport à cette stratégie de réduction thérapeutique n'est encore que de 3-4 ans. Dans la maladie de Crohn, une étude du GETAID a montré que dans les formes corticodépendantes de la maladie, un simple traitement d'induction par anti-TNF associé à un traitement de fond par immunosuppresseur était insuffisant pour obtenir une rémission soutenue sans corticostéroïde, l'effet initial bénéfique de l'anti-TNF étant progressivement perdu au fil des mois [35]. Néanmoins, la très large expérience de l'équipe de Louvain publiée récemment indique que, parmi les patients ayant reçu un anti-TNF, jusqu'à 20 % demeurent en rémission clinique malgré l'arrêt de ce traitement [32]. Les caractéristiques de ces patients et les modalités de réduction thérapeutique n'apparaissent pas clairement dans cette étude observationnelle rétrospective. Une étude récente du GETAID a tenté de répondre à cette question. Les patients inclus devaient être en rémission clinique stable sans corticostéroïde depuis au moins 6 mois, et avoir reçu un traitement combiné par infliximab et immunosuppresseur durant au moins 1 an [36]. La fréquence de rechute 1 an après l'arrêt de l'infliximab, tandis que l'immunosuppresseur était maintenu, était légèrement inférieure à 50 %. Ce résultat montre que cette stratégie ne peut pas être proposée à l'ensemble des patients en rémission stable sous traitement combiné. Toutefois, des facteurs prédictifs de la rechute ont pu être identifiés et un groupe à faible risque de

rechute, dans lequel une réduction de traitement pourrait être discutée, a pu être caractérisé. Parmi les facteurs associés à un faible risque de rechute, on retrouvait notamment des concentrations basses de CRP ultra-sensible, de calprotectine fécale et un faible score d'activité endoscopique. Les seuils associés à ces marqueurs indiquent que c'était leur quasi normalisation qui était associée au faible risque de rechute. La condition sine qua non pour pouvoir stopper un traitement anti-TNF dans cette situation semble donc être une rémission profonde, à la fois clinique, biologique et endoscopique. Dans cette étude, lorsque les patients rechutaient, ils étaient retraités par la reprise de l'infliximab. Les données préliminaires concernant ce retraitement indiquent l'obtention d'une rémission rapide chez quasi tous les patients et l'absence de réaction aiguë lors de la perfusion. Ces données sont rassurantes et suggèrent, chez les patients ayant eu un traitement prolongé par immunosuppresseur et anti-TNF, la possibilité d'une forme de traitement intermittent.

Rectocolite ulcéro-hémorragique

Réévaluation des résultats de la colo-proctectomie totale avec anastomose iléo-anale

L'utilisation des corticoïdes et la colo-proctectomie totale en cas de RCUH réfractaire ont permis de faire considérablement chuter la mortalité associée à cette pathologie. En termes de morbi-mortalité, les résultats de la coloproctectomie totale avec réservoir iléal et anastomose iléo-anale sont très bons. Néanmoins, récemment des problèmes de qualité de vie ont été soulevés, incluant notamment un risque accru de troubles sexuels ou de diminution de la fécondité. Sur le plan de la qualité de vie, la plupart des patients opérés voient celle-ci augmenter de

façon très significative en comparaison de la situation préopératoire [37]. Toutefois, en raison d'un nombre de selles qui reste élevé, de selles nocturnes, d'épisodes d'incontinence ou de fuite avec souillure ainsi que de dysfonctions sexuelles, cette qualité de vie ne peut pas être considérée comme normalisée [38]. De surcroît, une récente méta-analyse a attiré l'attention sur le risque accru d'infertilité chez la femme après proctocolectomie totale et réservoir iléo-anal [39]. Dans cette méta-analyse, l'infertilité passait de 15 % à 48 % après cette opération. Ce risque a entraîné certaines équipes à proposer une anastomose iléo-rectale chez certaines jeunes patientes [40].

Contrôle chronique de l'inflammation et minimisation du risque de cancérisation

Le risque accru de cancer colorectal associé à la RCUH est bien démontré. Parmi les facteurs de risque, on retrouve notamment l'extension de la colite, la durée de la maladie et une cholangite sclérosante associée. Ce risque a toutefois été revu à la baisse dans des cohortes européennes et nord-américaines publiées récemment [9, 41]. Une des raisons évoquées pour la diminution de ce risque, outre la surveillance endoscopique, était le meilleur contrôle de l'inflammation par le traitement médicamenteux. Cet effet a d'abord été suggéré par des études rétrospectives pour les dérivés de la mesalazine. Une méta-analyse de ces études rétrospectives indique un risque relatif diminué d'environ 50 % chez les patients ayant pris au moins un an de traitement par mesalazine [42]. Ces données suggèrent un effet chimio-préventif propre de la mesalazine et ont fait proposer de maintenir systématiquement le traitement par mesalazine dans la RCUH, même lorsque cette molécule était insuffisante pour le contrôle de la maladie et qu'il fallait avoir recours à d'autres traitements. Néanmoins, des

données récentes suggèrent que le même effet préventif pourrait être observé avec le traitement par azathioprine [43]. Ceci pourrait indiquer que c'est d'avantage le contrôle de l'inflammation plutôt que le type de molécule utilisée pour l'obtenir, qui est important.

Rôle des anti-TNF dans la maladie chronique active et la colite grave

Les études ACT1 et ACT2 ont montré l'efficacité de l'infliximab dans la colite modérément sévère, réfractaire aux traitements conventionnels, incluant les dérivés de la mesalazine, les corticoïdes et les analogues de purine [44]. Ces données ont permis d'installer l'infliximab dans l'arsenal thérapeutique de la RCUH. En pratique, les cliniciens disposent donc d'une ligne de traitement supplémentaire en cas de maladie corticodépendante ou de maladie chronique active. Il n'y a pas de données disponibles dans la RCUH, équivalentes à celles de l'étude SONIC et comparant le traitement par analogues de purines à celui par infliximab. Comme dans la maladie de Crohn, le traitement par infliximab a été associé à une réduction du risque de chirurgie (colectomie) et d'hospitalisation à un an [45].

L'efficacité de l'infliximab dans la colite grave est moins bien démontrée. Toutefois, dans une étude suédoise portant sur 45 RCUH sévères à modérément sévères, réfractaires à 3-7 jours de traitement par corticoïdes, l'infliximab était supérieur au placebo et permettait de diminuer le risque de colectomie [46]. Dans cette situation, l'infliximab entre en compétition avec la ciclosporine dont l'efficacité a été largement démontrée. La toxicité au long cours de la ciclosporine impose toutefois un relais rapide par l'azathioprine. Lorsque la colite grave survient chez un patient déjà traité par azathioprine, un traitement par infliximab est plus logique car celui-ci pourra être poursuivi comme traitement de maintenance. Chez un

patient naïf d'immunosuppresseur, la ciclosporine a toute sa place, particulièrement dans les colites très sévères, dans lesquelles l'efficacité de la ciclosporine est probablement mieux établie et où le recours à la chirurgie est fréquent à court terme en cas d'échec du traitement médicamenteux. Dans ce cas, la demi-vie plus courte de la ciclosporine permet théoriquement au chirurgien d'opérer dans des conditions de moindre immunosuppression que sous infliximab. Contrairement à ce qui a été montré pour la maladie de Crohn, il persiste un doute sur une éventuelle augmentation des risques périopératoires, notamment infectieux, chez les RCUH traitées par infliximab [47].

Conclusions

Une meilleure connaissance de l'histoire naturelle des MICI et l'avènement des anti-TNF ont significativement modifié les stratégies de traitement dans les MICI. Dans la maladie de Crohn, la réduction de l'exposition globale aux corticoïdes et la reconnaissance rapide de l'échec des traitements conventionnels représentent des priorités. Le corollaire est le recours plus précoce et plus fréquent aux traitements immunosuppresseurs d'une part et anti-TNF d'autre part, particulièrement chez les patients à risque de développer une maladie de Crohn sévère. L'objectif de ces stratégies est la minimisation du développement des complications et du recours à la chirurgie. Dans la rectocolite ulcéro-hémorragique, les anti-TNF représentent également une option thérapeutique supplémentaire dans les formes corticodépendantes ou dans les colites sévères. Cette option supplémentaire permet de retarder et peut-être de diminuer le recours à la chirurgie de coloproctectomie totale avec anastomose iléo-anale, qui, même si elle a permis de considérablement diminuer la mortalité tout en maintenant des résultats fonctionnels acceptables, est associée à une qualité de vie sub-

optimale et des problèmes sexuels ou de fécondité chez une proportion significative de patients.

Références

1. Louis E, Colard A, Oger AF, Degroote E, El Yafi F, Belaiche J. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut* 2001;49: 777-782.
2. Cosnes J, Cattan S, Blain A et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:244-50.
3. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. *Scand J Gastroenterol* 1995; 0: 699-706.
4. Wolters FL, Russel MG, Sijbrandij J et al. Phenotype at diagnosis predicts recurrence rates in Crohn's disease. *Gut* 2006;55:1124-30.
5. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Cosnes J. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006;130:650-6.
6. Loly C, Belaiche J, Louis E. Predictors of severe Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:948-54.
7. Allison J, Herrinton LJ, Liu L, Yu J, Lowder J. Natural history of severe ulcerative colitis in a community-based health plan. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:999-1003.
8. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH et al. Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2006;130:1030-8.
9. Cosnes J, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, Afchain P, Tiret E, Gendre JP. Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery. *Gut* 2005; 54:237-41.
10. Seksik P, Loftus E, Beaugerie L, Harmsen W, Zinsmeister A, Cosnes J, Sandborn W. Validation of predictors of 5-year disabling CD in a population based cohort from Olmsted county, Minnesota, 1983-1996. *Gastroenterology* 2007;132:A17,80.
11. Dubinsky MC, Kugathasan S, Mei L et al. Western Regional Pediatric IBD Research Alliance; Pediatric IBD Collaborative Research Group; Wisconsin Pediatric IBD Alliance. Increased immune reactivity predicts aggressive complicating Crohn's disease in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1105-11.
12. Rieder F, Schleder S, Wolf A et al. Specific levels and combinations of the anti-glycan antibodies anti-L, anti-C, ALCA, ACCA, gASCA and AMCA contribute to diagnosis and differential diagnosis of patients with Crohn's disease and are associated with complicated disease and surgery. *Gastroenterology* 2008;134:A-53,392.
13. Henckaerts L. Genetic risk profiling and prediction of disease course in Crohn's disease patients. *Acta Biomedica Lovaniensa, Leuven University Press* 2008:123-46.
14. Allez M, Lemann M, Bonnet J, Cattan P, Jian R, Modigliani R. Long term outcome of patients with active Crohn's disease exhibiting extensive and deep ulcerations at colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2002;97:947-53.
15. D'Haens G, Geboes K, Rutgeerts P. Endoscopic and histologic healing of Crohn's ileo-colitis with azathioprine. *Gastrointest Endosc* 1999;50:667-71.
16. Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J et al. Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2008;135:1106-13.
17. Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M et al. Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15: 1295-301.
18. Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, Blank M, Sands BE. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005;128:862-9.
19. Feagan BG, Panaccione R, Sandborn WJ et al. Effects of adalimumab therapy on incidence of hospitalization and surgery in Crohn's disease: results from the CHARM study. *Gastroenterology* 2008;135:1493-9.

20. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W et al. A randomized, double-blind, controlled trial comparing infliximab and infliximab plus azathioprine to azathioprine in patients with Crohn's disease naive to immunomodulators and biologic therapy. *Gut* 2008;57(sII):A1.
21. Hanauer S, Feagan B, Lichtenstein G et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-9.
22. Colombel J, Sandborn W, Rutgeerts P et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132:52-65.
23. Schreiber S, Khaliq-Kareemi, Lauwance I et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007;357:239-50.
24. D'Haens G, Baert F, van Assche G et al. and the Belgian Inflammatory Bowel Disease Research Group; North-Holland Gut Club. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet* 2008;371:660-7.
25. Toruner M, Loftus E, Harmsen W et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008;134:929-36.
26. Siegel C, Sadie M, Marden S, Persing SM, Larson RJ, Sands BE. Risk of lymphoma associated with anti-TNF agents for the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008;134:A-144,970.
27. Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, Brensinger C, Lewis JD. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2005;54:1121-5.
28. Beaugerie L, Carrat F, Bouvier AM et al. Excess risk of lymphoproliferative disorders in inflammatory bowel disease: interim results of the Cesame cohort. *Gastroenterology* 2008;134(s1):818.
29. Vernier-Massouille G, Cosnes J, Lemann M et al. Nodular regenerative hyperplasia in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine. *Gut* 2007;56:1404-9.
30. Mackey A, Green L, Liang L, Dinnendorf P, Avigan M. Hepatosplenic T cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:265-267.
31. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:621-30.
32. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M 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.
33. 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.
34. Quinn MA, Conaghan PG, O'Connor PJ et al. Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:27-35.
35. Lémann M, Mary JY, Duclos B et al. Infliximab plus azathioprine for steroid-dependent Crohn's disease patients: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2006;130:1054-1061.
36. Louis E, Vernier-Massouille G, Grimaud J et al. Infliximab discontinuation in Crohn's disease patients in stable remission of combined therapy with immunosuppressors: interim analysis of a prospective cohort study. *Gut* 2008;57(sII):A66.
37. Martin A, Dinca M, Leone L, Fries W, Angriman I, Tropea A, Naccarato R. Quality of life after proctocolectomy and ileo-anal anastomosis for severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1998;93:166-9.
38. Lichtenstein GR, Cohen R, Yamashita B, Diamond RH. Quality of life after proctocolectomy with ileoanal anastomosis for patients with ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 2006;8:669-77.
39. Waljee A, Waljee J, Morris AM, Higgins PD. Threefold increased risk of infertility: a meta-analysis of infertility after ileal pouch anal anastomosis in ulcerative colitis. *Gut* 2006;55:1575-80.
40. Mortier PE, Gambiez L, Karoui M et al. Colectomy with ileorectal anastomosis preserves female fertility in ulcerative colitis. *Gastroenterol Clin Biol* 2006;30:594-7.
41. Jess T, Loftus EV Jr, Velayos FS et al. Incidence and prognosis of colorectal dysplasia in inflammatory bowel disease: a population-based study from Olmsted County, Minnesota. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:669-76.
42. Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1345-53.
43. Beaugerie L, Seksik P, Bouvier AM et al. Thiopurine therapy is associated with a three-fold decrease in the incidence of advanced colorectal neoplasia in IBD patients with longstanding extensive colitis: results from the cesame cohort. *Gastroenterology* 2009;136(s1):281.
44. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005;353:2462-76.
45. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG et al. Colectomy Rate Comparison After Treatment of Ulcerative Colitis With Placebo or Infliximab. *Gastroenterology* 2009;137:1250-60.
46. Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005;128:1805-11.
47. Mor IJ, Vogel JD, da Luz Moreira A, Shen B, Hammel J, Remzi FH. Infliximab in ulcerative colitis is associated with an increased risk of postoperative complications after restorative proctocolectomy. *Dis Colon Rectum* 2008;51:1202-7.
48. Ferrante M, D'Hoore A, Vermeire S et al. Corticosteroids but not infliximab increase short-term postoperative infectious complications in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009;5:1062-70.

Les 5 points forts

- ❶ La maladie de Crohn évolue fréquemment vers des complications sténosantes et fistulisantes qui conduisent à la chirurgie.
- ❷ Les principaux facteurs de risque d'une maladie de Crohn sévère ou compliquée sont le jeune âge au diagnostic, une corticothérapie initiale, des lésions ano-périnéales et/ou une atteinte étendue iléo-colique au diagnostic.
- ❸ Dans les formes sévères, un des objectifs des traitements immunosuppresseurs précoces est de diminuer le risque de chirurgie.
- ❹ Une rémission profonde après un traitement prolongé par anti-TNF et immunosuppresseur est associée à un faible risque de rechute à l'arrêt de l'anti-TNF.
- ❺ Dans la rectocolite hémorragique, l'infliximab est actif dans les maladies moyennes à fortes et réduit le risque de colectomie.

Question à choix unique

Question 1

Parmi les éléments suivants, lequel ne représente pas un facteur de risque de développement d'une maladie de Crohn sévère ?

- A. Des ulcères creusants occupant au moins 10 % de la surface d'un segment colique
- B. Des lésions péri-anales au diagnostic
- C. La nécessité de traiter la première poussée avec des corticoïdes
- D. L'âge avancé du sujet au diagnostic
- E. Une maladie sténosante au diagnostic

Question 2

Dans la maladie de Crohn, le traitement par anti-TNF :

- A. Entraîne une cicatrisation muqueuse chez 80 % des patients traités
- B. Augmente le risque de développer des lésions d'hyperplasie nodulaire régénérative hépatique
- C. Possède une efficacité équivalente quelle que soit la durée de la maladie
- D. À une efficacité qui n'est pas influencée par un co-traitement par immunosuppresseur
- E. Entraîne une diminution des hospitalisations et des chirurgies

Question 3

Dans la rectocolite ulcéro-hémorragique, le traitement par anti-TNF :

- A. À un effet préventif démontré sur le développement du cancer colorectal
- B. À une efficacité démontrée plus élevée que la ciclosporine dans les colites graves
- C. Diminue le risque de colectomie
- D. Est associé à une diminution du risque d'infection périopératoire
- E. Est inefficace en cas de corticodépendance