

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAÏD  
FACULTE DE MEDECINE  
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEM



وزارة التعليم العالي  
والبحرث العلمي  
جامعة أبو بكر بلقايد  
كلية الطب  
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE POUR  
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

**IMMUNOSUPPRESSEURS ET MICI.  
A propos d'une série hospitalière au niveau du  
Service d' Hépatogastroentérologie, CHU Tlemcen.**

Présenté par :  
M<sup>elle</sup> BENREBRIT Houria , M<sup>elle</sup> BENMOKRANE Lamia

*Soutenu le 25/06/2013, devant le jury composé de:*

Président :  
Pr. T. HABRI

Maitre de conférence de Médecine interne

Membres :  
Dr. S. Dib  
Dr. N. ABOUREJAL  
Dr. A. BELKHATIR  
Dr. B. ARBAOUI

Maitre assistant en Pédiatrie  
Maitre assistante en Toxicologie  
Maitre assistante en Gastroentérologie  
Maitre de conférence en Gastroentérologie

Encadreur:  
Dr. F. DIB

Maitre assistant en Gastroentérologie

“  
*Celui qui apprend quelque chose de moi enrichit son savoir sans  
réduire le mien, tout comme celui qui allume sa chandelle à la mienne se  
donne de la lumière sans me plonger dans l'obscurité.*  
”

*Thomas Jefferson*

**IMMUNOSUPPRESSEURS et MICI.  
A propos d'une série hospitalière au  
niveau du service d'hépatogastroentérologie CHU Tlemcen.**

**Par :  
M<sup>elle</sup> Houria BENREBRIT, M<sup>elle</sup> Lamia Benmokrane**

# Remerciements :

*Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce Modeste travail.*

*Aux joyaux de notre vie "Nos parents" qui sont la source de notre réussite, nous leur souhaitons qu'ils trouvent à travers ce mémoire un faible témoignage de leurs efforts et sacrifices.*

*À notre directeur de thèse, Docteur **F. Dib** Votre orientation nous a été très bénéfique pour la réalisation de ce travail, votre rigueur et façon de travailler nous a permis d'être plus attentives et critiques vis-à-vis de notre travail. Merci pour votre patience dans la correction de ce mémoire.*

*Nous sommes très reconnaissantes au Professeur **B. Arbaoui**, pour l'honneur qu'il nous a fait en nous acceptant dans le service de Gastro-entérologie.*

*Nous sommes également très reconnaissantes au Professeur **T. Habri**, pour l'honneur qu'il nous a fait en présidant notre Jury.*

*Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail Et de l'enrichir par leurs propositions.*

*Aux résident de gastro-entérologie, Dr **A. Bouaissa** et Dr **A. Bouarfa**, nous vous remercions pour votre collaboration au cours de la réalisation de ce travail.*

*Au personnel du service d' Hépatogastroentérologie; pour toute l'aide qu'ils nous apporté lors de la réalisation de ce travail.*

## TABLE DES MATIÈRES

<b>Introduction.....</b>	<b>1</b>
<b>Première partie : Etude bibliographique.....</b>	<b>3</b>
<b>Chapitre – I : les MICI.....</b>	<b>4</b>
I– 1. Présentation des MICI.....	5
I– 2. Historique.....	6
I– 3. Généralités sur l'épidémiologie des MICI dans le monde .....	7
I– 4. Etiologie.....	9
I– 5. Manifestations extra-digestives .....	11
I– 6. Diagnostic des MICI.....	12
I– 6.1. Le diagnostic de la MC.....	12
I – 6 .1.1. Diagnostic clinique.....	12
I – 6 .1.2. Examens complémentaires.....	12
a- Examens bactériologiques et parasitologique.....	12
b- Examens biologiques.....	12
c- Exploration endoscopique : iléocoloscopie totale.....	13
d- Transit de l'intestin grêle.....	13
e- Tomodensitométrie abdominale.....	13
f- IRM ano-périnéale.....	13
g- Fibroscopie haute.....	13
h- Vidéo-capsule.....	14
i- L'entéro-scanner.....	14
I– 6. 2. Le diagnostic de la RCUH.....	14
I – 6 .2.1. Examen clinique.....	14
I – 6 .2.2. Examen paraclinique.....	14
a- Examens biologiques sanguins.....	14
b- Examen des selles.....	14
c- Rectoscopie, anoscopie.....	14
d- Coloscopie.....	15
e- ASP (Abdomen sans préparation).....	15
f- Transit de grêle.....	15
g- Anticorps sériques anti polynucléaires neutrophiles.....	15
I– 7. Diagnostic différentiel.....	16
I– 8. Évolution et complications.....	18
I– 8.1. Complications locales.....	18
I – 8 .1.1. Occlusions.....	18

I – 8.1.2. Fistules digestives.....	18
I – 8.1.3. Phlegmons .....	18
I – 8.1.4. Abscesses et fistules anales .....	18
I – 8.1.5. Hémorragies.....	19
I – 8.1.6. Les perforations.....	19
I – 8.1.7. Les mégacôlons toxiques.....	19
I – 8.2. Complications générales.....	19
I – 8.2.1. Cancer colorectal.....	19
I – 8.2.2. Syndrome de malabsorption.....	19
I – 8.2.3. Dénutrition.....	19
I – 8.2.4. Lithiases biliaires ou rénales.....	19

## **Chapitre – II : Traitement des MICI .....20**

II– 1. Critères de choix thérapeutique.....	21
II– 2. Traitement médical.....	22
II – 2 .1. Dérivés salicylés.....	22
II – 2. 2. Glucocorticoïdes.....	27
II – 2 .3. Immunosuppresseurs.....	30
II – 2. 4. Biothérapies (Anticorps anti-TNF $\alpha$ ).....	30
II – 2. 5. Autres médicaments utilisés au cours des MICI .....	31
II – 2. 5.1. Antibiotiques.....	31
II – 2. 5.2. Thalidomide.....	32
II – 2. 6. Traitements symptomatiques.....	32
II – 2. 6.1. Antalgiques, antispasmodiques, ralentisseurs du transit .....	32
II – 2. 6.2. Correction des troubles hydro-électrolytiques.....	32
II – 2. 6.3. Nutrition entérale et parentérale, régime sans résidus.....	32
II – 2. 6.4. Traitements non spécifiques et règles hygiéno-diététiques.....	33
II – 3. Traitement chirurgical.....	34

## **Chapitre – III : Les Immunosuppresseurs dans les MICI .....36**

III–1. Définition des immunosuppresseurs.....	37
III– 2. Classification.....	39
III – 2. 1. Immunosuppresseurs inhibiteurs de la synthèse d'IL-2.....	40
III – 2. 1.1. Structure.....	40
III – 2. 1. 2. Mécanisme d'action.....	40
III – 2. 1. 3. Indications.....	41
a- Ciclosporine.....	41
b- Tacrolimus.....	41
III – 2. 1. 4. Effets indésirables.....	42
a- Ciclosporine.....	42
b- Tacrolimus.....	42

III – 2. 1.5. Contre-indications.....	43
III – 2. 1.6. L'utilisation des anticalcineurines dans les MICI.....	43
III – 2. 2. Inhibiteurs du deuxième signal de costimulation .....	45
III – 2. 2.1. Les corticoïdes.....	45
III – 2. 2.2. Les biomédicaments.....	45
III – 2. 3. Immunosuppresseurs inhibiteurs des effets de l'IL-2.....	46
III – 2. 3.1. Anticorps anti-récepteur de l'IL-2 .....	46
III – 2. 3.2. Inhibiteurs de la transduction.....	47
a-Structure.....	47
b- Le mécanisme d'action.....	47
c-Indications.....	48
d- Les effets secondaires.....	48
III – 2. 4. Inhibiteurs de synthèse d'acides nucléiques.....	49
III – 2. 4.1. Inhibiteurs des bases pyrimidiques.....	49
III – 2. 4.2. Inhibiteurs des bases puriques.....	50
a- Azathioprine et la 6-mercaptopurine.....	50
b- Mycophénolate mofétil CELLCEPT®.....	54
III – 2. 4. 3. Antifoliques (le méthotrexate).....	56
a-Structure.....	56
b- Mécanisme d'action.....	56
c- Indications.....	56
d- Contre-indications et précautions d'emploi.....	57
e- Modalités d'utilisation et contre-indications.....	57
f- Effets indésirables.....	57
III – 2. 5. Alkylants.....	59
III – 2. 6. Anticorps lymphopéniants.....	60
III – 2. 6.1. Anti-thymocytes globulines ou ATG.....	60
III – 2. 6.2. Alemtuzumab.....	60
III – 2. 6.3. Rituximab.....	60
III – 2. 6.4. Muromonab CD3 ORTHOCLONE OKT3®.....	60

## **Première partie : Etude pratique.....61**

### **Chapitre – I : Objectifs.....62**

### **Chapitre – II: Matériels et méthodes.....64**

II– 1. Conduite générale de l'étude.....65

II– 2. Critères d'inclusion et d'exclusion.....65

II–3. Contrariantes.....65

<b>Chapitre III: Bilan préthérapeutique.....</b>	<b>66</b>
III- 1. Bilans préthérapeutique.....	67
III- 2. Précautions particulières.....	68
<b>Chapitre IV: Modalités.....</b>	<b>69</b>
<b>Chapitre V: Résultats.....</b>	<b>71</b>
V- 1. Données épidémiologiques globales.....	72
V-1.1. Prévalence et l'incidence des MICI.....	72
V-1.2. Type de MICI.....	73
V-1.3. L'âge.....	74
V-1.4. Le sexe.....	76
V-2. Les indications d'Imurel en fonction de type de MICI et du sexe.....	78
V-3. Les effets secondaires d'Imurel et leur gestion.....	79
V-3. 1. Les manifestations hématologiques.....	79
V-3. 2. Les troubles digestifs.....	86
V-3.3. Les manifestations allergiques.....	89
V-3.4. Pancréatite.....	94
V-3.5. Affections hépatiques.....	96
V-3.6. Infections.....	98
V-3.7. Manifestations dermatologiques.....	100
V-3.8. Métaplasie.....	103
V-3.9. Autres effets secondaires.....	105
V- 4. Arrêt d'Imurel en fonction du sexe.....	111
<b>Chapitre VI: Analyse.....</b>	<b>112</b>
VI-1. L'age moyen selon le sexe.....	113
VI-2. Les effets secondaires en fonction des tranches d'âge.....	114
VI-2.1. Manifestations hématologiques en fonction des tranches d'âge.....	114
VI-2.2. Troubles digestifs en fonction des tranches d'âge.....	115
VI.2.3. Manifestations allergiques en fonction des tranches d'âge.....	116
VI.2.4. La pancréatite en fonction des tranches d'âge.....	117
VI.2.5. Les affections hépatiques en fonction des tranches d'âge.....	118
VI.3.6. Les infections en fonction des tranches d'âge.....	119
VI.3.7. Les manifestations dermatologiques en fonction des tranches d'âge.....	120
VI.3.8. La métaplasie en fonction des tranches d'âge.....	121
VI.3.9. L'asthénie en fonction des tranches d'âge.....	123
VI.3.10. Les céphalées en fonction des tranches d'âge.....	124
VI.3.11. Les frissons en fonction des tranches d'âge.....	125
VI-3. La tolérance à l'Imurel.....	126
VI-3.1. En fonction du sexe.....	126
VI-3.2. En fonction des tranches d'âge.....	127

VI.4. L'influence de l'Imurel sur le poids des malades.....	128
VI.5. L'évolution des fistules sous Imurel.....	129
VI.6. L'arrêt d'Imurel.....	130
VI.6.1. En fonction des tranches d'âge.....	131
VI.6.2. Les causes de l'arrêt d'Imurel.....	132
<b>Chapitre VII: Discussion.....</b>	<b>134</b>
VII-1. La prévalence .....	134
VII-2. L'incidence.....	134
VII-3. Le sexe-ratio.....	134
VII-4. L'âge.....	134
VII-5. Le poids.....	135
VII-6. Le type de MICI.....	135
VII-7. Les indications d'Imurel.....	136
VII-8. Les effets secondaires d'Imurel.....	137
VII-8.1. Les manifestations hématologiques.....	137
VII-8.2. Les troubles digestifs.....	138
VII-8.3. Les manifestations allergiques .....	138
VII-8.4. La pancréatite.....	138
VII-8.5. Les affections hépatiques.....	139
VII-8.6. Les infections.....	139
VII-8.7. Manifestations dermatologique.....	139
VII-8.8. Asthénie.....	139
VII-8.9. Céphalées.....	140
VII-8.10. Frissons.....	140
VII-8.11. Modifications architecturales.....	140
VII-8.12. Cancers.....	140
VII-9. Fermeture des fistules.....	141
VII- 10. La tolérance à l'Imurel.....	141
VII- 11. Succès.....	141
VII- 12. Echec à l'Imurel.....	141
VII- 13. Arrêt d'Imurel.....	141
<b>Conclusion.....</b>	<b>142</b>
<b>Recommandations.....</b>	<b>145</b>
<b>Liste d'abréviation.....</b>	<b>148</b>
<b>Liste des figures.....</b>	<b>152</b>
<b>Liste des tableaux.....</b>	<b>155</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>156</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>164</b>

# **INTRODUCTION**

## Introduction :

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales restent encore peu connues du grand public malgré une augmentation rapide de leur incidence au cours des cinquante dernières années. Elles affectent actuellement le quotidien de plus de 200 000 personnes en France bien moins en Algérie, mais leur incidence est en nette augmentation depuis quelques années. Ces pathologies touchent des patients jeunes, elles peuvent être graves et particulièrement invalidantes. Leur étiologie, leur physiopathologie et leur traitement font l'objet d'études nombreuses.

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

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

L'utilisation de l'azathioprine a considérablement augmenté au cours des deux dernières décennies. Il est utilisé chez un plus grand nombre de patients et de plus en plus tôt après le diagnostic voire dès celui-ci. Il est indiqué comme traitement de maintien de la rémission de la MC et de la RUHC. Il a montré une efficacité dans les atteintes périnéales fistulisantes de la MC . Il est également efficace dans la prévention de la formation des autoanticorps anti-infliximab ainsi que dans la prévention de la récurrence post-opératoire de la MC.

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

# **PREMIERE PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE**

- **Chapitre 1** : Les MICI.
- **Chapitre 2** : Traitements des MICI.
- **Chapitre 3** : Les Immunosuppresseurs dans les MICI.

# Chapitre I

## les MICI

## Chapitre I– Les MICI

### I – 1. Présentation des MICI :

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

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

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

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

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

Globalement, lors du diagnostic on retrouve 30 % de proctite (seul le rectum est touché), 50 % de formes colites gauches et 15 % de formes pancolites (atteinte de l'ensemble du rectum et du côlon (2).

Chez certains patients présentant une localisation rectocolique des lésions, un diagnostic de premier abord peut être difficile à réaliser, on parle alors de colite indéterminée (5% des cas). Seule l'évolution de la pathologie permettra de différencier une MC d'une RCUH.

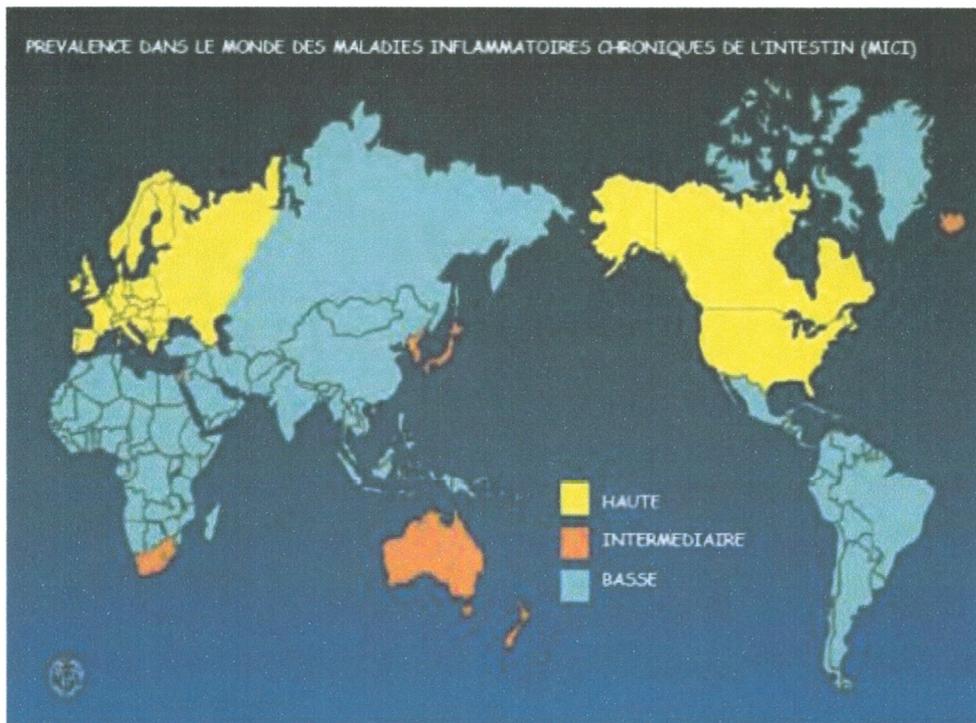
## I – 2. Historique :

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales remontent très probablement à des siècles. Certaines descriptions anatomo-cliniques remontant à l'Antiquité sont compatibles avec le diagnostic de MICI :

- En 1612 : l'autopsie d'un jeune garçon rapporte des ulcérations intestinales semblables à celles présentes dans les MICI (Fielding, 1988).
- En 1913 : le Docteur T.K. Dalziel publia le résultat d'autopsie de 13 patients souffrant d'obstruction intestinale. Tous les patients présentaient une inflammation intestinale transmurale, caractéristique de la maladie de Crohn (Dalziel, 1989).
- le roi Louis XIII était porteur d'une maladie de Crohn.
- En 1932 : La maladie de Crohn a été décrite dans « Journal of the American Medical Association » par les Docteurs Burrill B. Crohn, L. Ginsberg et G.D. Oppenheimer comme iléite terminale. L'extension des lésions à d'autres segments du tube digestif a ensuite été rapportée et le nom de maladie de Crohn a été attribué à cette pathologie.

Quant à la recto-colite ulcéro-hémorragique, le premier cas décrit de rectocolite ulcéro-hémorragique fut reporté par Sir Samuel. Wilks dans « London Medical Times and Gazette » en 1859 suite à l'autopsie d'une jeune femme de 42 ans, Isabella, dont le décès avait été attribué à un empoisonnement (Wilks, 1859). En 1875, Wilks et Moxon furent les premiers à la présenter comme pathologie non infectieuse (Wilks S, 1875) (3).

### I – 3. Généralités sur l'épidémiologie des MICI dans le monde :



**Figure1 : Prévalence des MICI dans le monde (Source ONU)**

Dans certaines zones du monde comme le sud et le centre de l'Europe, l'Asie, l'Afrique, et l'Amérique latine, il a été rapporté une élévation croissante d'incidence et de prévalence soulignant le processus dynamique de l'évolution des MICI.

En Amérique du Nord, les taux d'incidence des MICI varient de 2,2 à 14,3 cas pour 100.000 personnes-années pour la RCH et de 3,1 à 14,6 cas pour 100.000 personnes-année pour la maladie de Crohn. Alors que les taux de prévalence varient de 37 à 246 cas pour 100.000 personnes pour la RCH et de 26 à 199 cas pour 100.000 personnes-année pour la maladie de Crohn.

La prévalence de la maladie de Crohn a continué d'augmenter en dépit d'une stabilité d'incidence, probablement en raison de l'espérance de vie des patients atteints de maladie de Crohn et peut-être dans la migration des patients. De même, l'incidence de la rectocolite hémorragique, pour la plupart s'est stabilisée au niveau des régions de haute incidence. Par ailleurs, elle a continué d'augmenter dans les zones initialement considérées de faible incidence (4).

- C'est une maladie de l'adulte jeune entre 20 et 29 ans.
- Le sexe ratio = 1.
- La forme familiale est de 5- 10%.
- La MC est plus fréquente chez les femmes par contre la RCH est plus fréquente chez les hommes (5).

Certaines études montrent que le tabac est un facteur aggravant la MC. Le tabac augmente l'inflammation, joue un rôle dans le développement des complications (abcès et fistules...), augmente les risques d'hospitalisation et de chirurgie, et influence négativement la réponse au traitement, avec pour conséquence une escalade thérapeutique par contre la consommation du tabac diminue le risque de RCH (6).

La classification de Vienne permet de distinguer les différentes localisations anatomiques de la MC. Au moment du diagnostic, l'iléon terminal est la région la plus fréquemment touchée (47 % des cas), puis le côlon (28 % des cas) et l'iléo-côlon (21 % des cas). A l'inverse, les atteintes de la partie supérieure du tractus gastro-intestinal ne concernent que très peu de patients (3 % des cas) (1).

D'autre part, la classification de Vienne décrit également plusieurs comportements possibles de la MC, nommés phénotypes. Le phénotype inflammatoire, le plus répandu, concerne 70 % des porteurs de MC. Chez 17 % des patients, la pathologie se manifeste avec un phénotype sténosant, formant des zones de sténoses et de fibroses, siégeant surtout au niveau de l'intestin grêle. Le troisième phénotype de la MC est la forme perforante, concernant 13 % des porteurs de MICI, et caractérisée par la présence d'abcès et de fistules généralement à localisation ano-périnéales et parfois entéro-cutanées, entéro-entérales, entéro-vaginales ou entéro-vésicales (7).

#### I – 4. Etiologie :

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

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

Les lymphocytes de la muqueuse, essentiellement les lymphocytes T, produisent des cytokines en excès (IL2 et IFN $\gamma$ ) et les macrophages synthétisent en quantité accrue des médiateurs pro-inflammatoires (IL1, IL6, TNF $\alpha$ , prostaglandines, leucotriènes, facteurs d'activation plaquettaire). La maladie de Crohn est un modèle TH1-TH17 et la RCUH est de type TH2 : les cellules immunitaires innées (cellules dendritiques) contrôlent l'activité d'un ou plusieurs types de cellules T différenciées et agressives, qui sécrètent de très nombreuses cytokines spécifiques de classe (cellules T helper [TH1, TH2, ou TH17]) qui entraînent le déclenchement de maladies ressemblant à une maladie de Crohn (cytokines de type 1 et 17) ou à une colite ulcéreuse humaine (cytokines de type 2)(8). Ces médiateurs de l'inflammation seraient à l'origine des dommages tissulaires observés au niveau de la muqueuse digestive et de la pérennisation de la réaction inflammatoire.

#### Une origine génétique ?

Les études épidémiologiques ont montré que les MICI affectent préférentiellement des patients de type caucasien, avec une incidence 3 à 6 fois supérieure chez ceux d'origine juive. Le siège des lésions, le phénotype de la maladie et les complications extra-digestives diffèrent également selon l'ethnie d'appartenance des patients (9).

De la même manière plusieurs marqueurs génétiques ont été mis en évidence dans la RCUH. C'est pour cela qu'on considère les MICI comme des maladies plurigéniques. Les MICI ne sont pas des pathologies héréditaires au sens propre, mais il existe une agrégation familiale. En effet, les patients souffrant de MICI ont un parent du premier degré atteint de l'une des pathologies dans 5 à 23 % des cas (10).

#### Des facteurs alimentaires et/ou environnementaux ?

Le caractère inflammatoire des MICI a d'abord laissé supposer une origine infectieuse. Plusieurs micro-organismes, en particulier *Mycobacterium paratuberculosis*, *listeria monocytogenes* et le virus de la rougeole, ont été incriminés, mais leur causalité n'a pas été clairement démontrée.

Les MICI étant principalement retrouvées dans les pays occidentalisés, le rôle du comportement alimentaire dans l'apparition de la maladie a été évoqué de même que l'hygiène des populations résidentes (11).

Des facteurs psychologiques tels qu'un terrain anxieux, un stress important ou une dépression peuvent favoriser l'exacerbation des symptômes lors des épisodes de poussée. Ces facteurs psychologiques ne peuvent pas être responsables de l'isolement de l'apparition

d'une MICI. Cependant, ils modifient certainement l'évolution et la sévérité de la pathologie (12). (Voir figure 2)

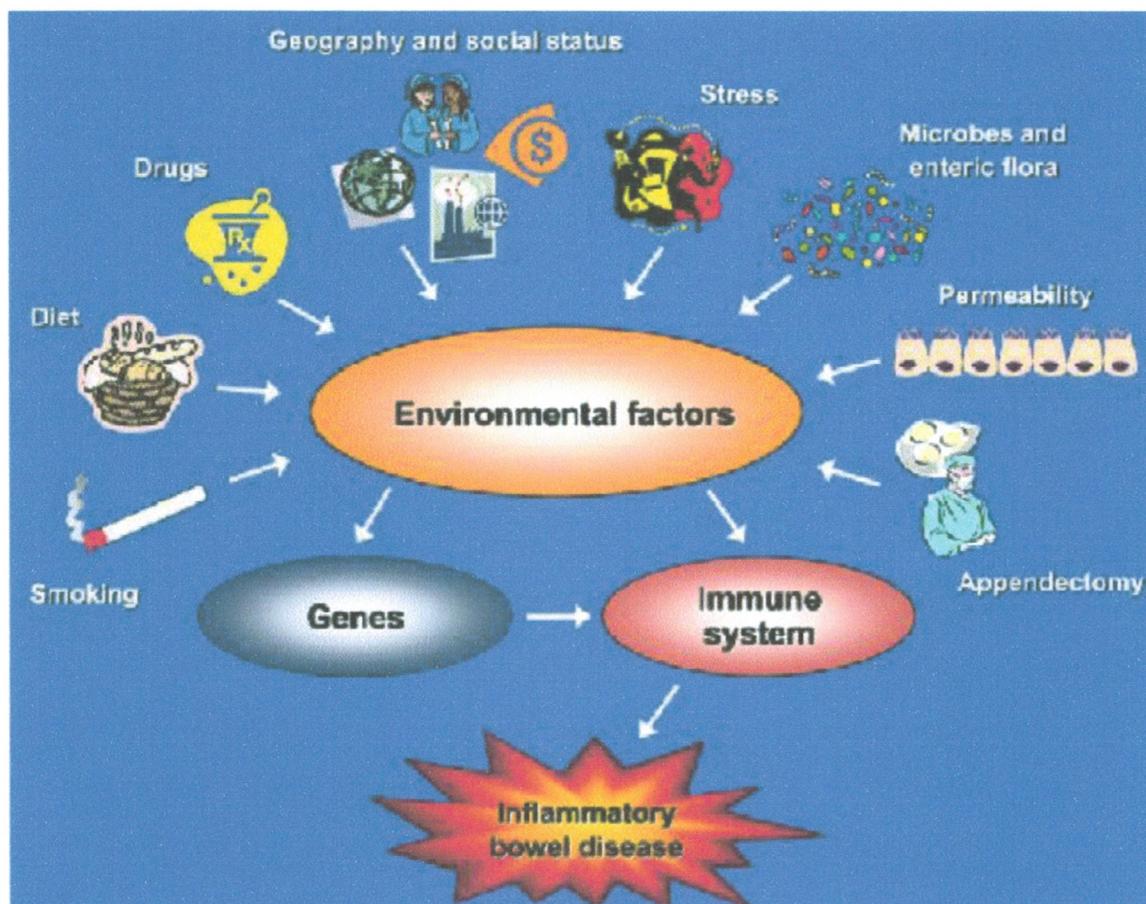
**Deux facteurs de risque dans la MC et de protection dans la RCUH identifiés !**

Il a été démontré que l'appendicectomie réduit de près de 70 % le risque de développer une RCUH. Par contre, l'effet bénéfique de l'appendicectomie sur le cours évolutif d'une RCUH déjà diagnostiquée n'a pas été démontré (13).

La consommation de tabac a, de même, un rôle néfaste sur l'évolution de la MC. Elle aggrave l'évolution de la pathologie avec une augmentation du nombre de poussées, de la prise de corticoïdes, des résistances thérapeutiques, des complications (fistules et sténoses), et une accélération du recours à la chirurgie (14).

L'arrêt du tabac fait partie du traitement d'entretien de la maladie de Crohn. A l'inverse, le tabagisme a un effet protecteur au cours de la RCUH. L'arrêt du tabac est un facteur favorisant l'apparition d'une RCUH davantage que l'absence de consommation de tabac.

Les fumeurs ont un risque réduit de développer une RCUH, et, de même, une fois déclarée, la pathologie est moins sévère chez les fumeurs (14). (Voir figure n° 2)



**Figure2 :** l'impact des facteurs environnementaux sur la pathogénèse des MICI : Une variété de facteurs environnementaux modifie l'expression des gènes et module la fonction du système immunitaire intestinal, entraînant une réponse inflammatoire persistante inappropriée au niveau intestinal.

**I – 5. Manifestations extra-digestives :**

Les manifestations extradigestives au cours de la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH) sont relativement fréquentes, c’est le cas pour les manifestations rhumatologiques, dermatologiques (voire Figures n°4 et 5) et oculaires. Si certaines de ces manifestations évoluent parallèlement à la maladie digestive, d’autres évoluent pour leur propre compte.

Parfois, elles peuvent même précéder de plusieurs mois l’apparition des manifestations intestinales posant alors des problèmes diagnostiques (15).

Le **Tableau 1** résume les principales manifestations extradigestives des MICI.

**Tableau 1 : Principales Manifestations Extradigestives des MICI**

<b>Manifestions rhumatismales</b>	<b>Arthrites périphériques Atteinte axiale</b>
<b>Manifestations cutanées</b>	Erythème noueux Pyoderma gangrenosum
<b>Manifestations ophtalmologiques</b>	Uvéite Sclérite Episclérite
<b>Manifestations hépatobiliaires et pancréatiques</b>	Cirrhose biliaire primitive
<b>Manifestations hématologiques</b>	Anémie
<b>Autres</b>	Thromboses veineuses profondes Manifestations cardiaques Manifestations respiratoires Manifestations neurologiques Amylose

## I – 6. Diagnostic des MICI :

### I – 6 .1 Le diagnostic de la MC :

#### I – 6 .1.1. Diagnostic clinique :

La clinique dépend de la localisation :

- Grêlique: syndrome infectieux, fièvre, et un syndrome de Koenig.
- Colique: diarrhée avec fièvre.
- Rectale: syndrome rectal avec ténésmes, épreintes et faux besoins.

L'association d'une diarrhée, de douleurs de la fosse iliaque droite et d'une altération de l'état général avec fébricule ou fièvre doit conduire chez tout jeune à évoquer une maladie de Crohn. Des lésions anopérinéales associées sont dans ce contexte, très évocatrices. L'existence d'atteintes extra-digestives en particulier rhumatologiques contribue à étoffer l'hypothèse clinique (16).

La sévérité de la poussée est évaluée sur l'indice de BEST (voir annexe 1).

#### I – 6 .1.2. Examens complémentaires :

##### a- Examens bactériologiques et parasitologique :

L'examen des selles n'a pas d'intérêt pour le diagnostic de MICI. Il peut cependant être utile pour exclure une cause infectieuse de diarrhée chronique (parasitose, salmonellose, yersiniose)(16).

##### b- Examens biologiques :

Les prélèvements sanguins ne permettent pas de faire le diagnostic, mais sont utiles pour éliminer une cause infectieuse ou parasitaire, mettre en évidence un phénomène inflammatoire et étudier le retentissement de la maladie (17):

- Un syndrome inflammatoire biologique non spécifique est très fréquent au moment des poussées : élévation de la protéine C réactive, de l'orosomucoïde, des alpha-2-globulines, de la vitesse de sédimentation.
- Une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles et une thrombocytose sont également possibles.
- Dans la maladie de Crohn, des anticorps appelés ASCA dirigés contre une levure alimentaire (*Saccharomyces cerevisiae*) sont présents chez 50-70% des patients (contre 15% dans la rectocolite hémorragique). Néanmoins, l'intérêt clinique de ce marqueur est limité et son dosage n'est donc pas réalisé en routine (16).
- Le dosage des protides sanguins de l'albumine et du cholestérol permet d'apprécier l'état nutritionnel.

- Il est également possible de trouver des anomalies du bilan hépatique, faisant suspecter une cholangite sclérosante (17).

#### **c- Exploration endoscopique : iléocoloscopie totale :**

C'est un examen essentiel du diagnostic positif. L'iléocoloscopie permet d'effectuer des biopsies multiples (au minimum 6) en zone pathologique et en zones saines. L'examen histologique recherche :

##### **\*Des modifications inflammatoires :**

- infiltrat inflammatoire de la lamina propria,
- plasmocyte basale,
- abcès cryptiques
- présence d'amas lymphoïdes ;

**\*Des granulomes épithélioïdes** très caractéristiques mais inconstants (5 à 60% selon les séries), mais qui peuvent être observés dans d'autres affections comme la tuberculose intestinale, qui constitue donc un diagnostic différentiel possible. Par contre, des granulomes ne sont jamais observés en cas de rectocolite hémorragique (RCUH) (16).

En coloscopie, on ne retrouve pas des espaces de muqueuse saine dans la MC. Par contre dans la RCUH, les lésions ne laissent pas d'espaces de muqueuse saine et l'atteinte rectale est quasi constante.

#### **d- Transit de l'intestin grêle :**

Il s'agit d'une radiographie intestinale réalisée après absorption par le patient d'un produit de contraste qui permet de visualiser l'intestin grêle. Cet examen met ainsi en évidence la présence de sténoses (le plus souvent au niveau de la dernière anse iléale), de dilatations, d'ulcérations ou parfois de fistules. L'atteinte du grêle terminal est en faveur d'une maladie de Crohn, jamais d'une RCUH (17).

#### **e- Tomodensitométrie abdominale:**

Le scanner abdominal n'est plus utilisé à visée diagnostique, mais pour la détection des complications, principalement les abcès et les fistules, qui peuvent être révélateurs de la maladie.

#### **f- IRM ano-périnéale :**

Examen très performant pour le diagnostic et l'évaluation des abcès et fistules ano-périnéale (16).

#### **g- Fibroscopie haute :**

Si elle trouve des lésions, elle élimine une RCUH car c'est la MC qui peut atteindre le tube digestif de la bouche jusqu'à l'anus.

**h- Vidéo-capsule :**

Elle est réalisée en cas d'atteinte grêlique mais contre indiquée en cas de sténose.

**i- L'entéro-scanner :**

Recherche de fistule, d'abcès ; indispensable au cours des formes sévères.

**I. 6. 2. Le diagnostic de la RCUH :**

Les signes cliniques d'appel sont :

- Digestifs dans la majorité des cas.
- Extra-digestifs, plus rarement.

**I – 6 .2.1. Examen clinique :**

Caractérisé par :

- Des diarrhées glairo-sanglante
- Une anémie.

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

**I – 6 .2.2. Examen paraclinique :****a- Examens biologiques sanguins :**

-un syndrome inflammatoire biologique (CRP, VS, fibrinogène, électrophorèse des protéides sériques) est fréquent au cours des poussées de maladies inflammatoires intestinales.

-une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles est possible.

-une anémie inflammatoire et/ou par carence martiale s'observe dans les formes étendues ou graves.

-une hypo albuminémie survient dans les formes modérées et/ou graves.

**b- Examen de selles :**

Une recherche des toxines A et B du *Clostridium difficile* est systématique et une parasitologie des selles est systématique.

**c- Rectoscopie, anoscopie :**

Des lésions évocatrices de RCUH lors de l'anoscopie et de la rectoscopie au tube rigide (muqueuse fragile, hémorragique, ulcérée avec dépôts micro –purulents en surface). L'examen proctologique ne met, en revanche, pas en évidence de lésions anales (fissures, fistules), à la différence de la maladie de Crohn.

**d- Coloscopie :**

Elle sera réalisée systématiquement car elle permet d'établir le diagnostic positif, de préciser l'étendue de la maladie, sa sévérité, elle permet également la surveillance afin de prévenir la survenue d'un cancer colique et parfois d'établir un diagnostic de gravité conduisant à l'indication chirurgicale (17).

**e- ASP (Abdomen sans préparation) :**

Il est indispensable en cas de colite aigue grave et permet d'affirmer le diagnostic de colectasie dans les formes graves et/ou les colites fulminantes (dilatation gazeuse du colon transverse dont le diamètre est supérieur à 6 cm).

**f- Transit de grêle :**

Il présente un intérêt en cas de doute diagnostique entre une RCUH et une MC lorsque l'iléoscopie n'a pu être effectuée lors de la coloscopie

**g- Anticorps sériques anti polynucléaires neutrophiles :**

Les anticorps anti polynucléaires neutrophiles avec fluorescence péri-nucléaire (PANCA) sont fréquemment retrouvés au cours de la RCUH. Par contre, aucune corrélation entre la présence des PANCA et l'âge, l'étendue de la maladie ni surtout son évolutivité n'a été mise en évidence.

Une plus grande fréquence des PANCA a été observée chez les parents au 1<sup>er</sup> degré de sujets atteints de RCH sans PANCA. Cette donnée semble en faveur d'une hétérogénéité génétique de la RCUH (16).

**I – 7. Diagnostic différentiel :**

Le diagnostic différentiel doit exclure les autres causes de colites qu'elles soient d'origine infectieuse ou non infectieuse, à fortiori quand il s'agit de la première poussée (Tableau 2).

**Tableau 2 :** Principaux diagnostics différentiels pour la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn.

	RCUH	MC
<b>Diagnostics différentiels principaux</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Colite aiguë autolimitée (ASLC)</li> <li>-Colite amibienne</li> <li>-Schistosomiase</li> <li>-MC</li> <li>-Cancer colorectal</li> <li>-Syndrome de l'intestin irritable (SII) (s'il existe des signes inflammatoires, ce n'est pas un SII)</li> <li>-TB intestinale</li> <li>-Entéropathie aux AINS</li> <li>-Autres diagnostics différentiels</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-TB intestinale</li> <li>-Maladie de Behçet</li> <li>-RCUH</li> <li>-Entéropathie aux AINS</li> <li>-Syndrome de l'intestin irritable (SII)</li> <li>-Maladie coeliaque</li> </ul>
<b>Autres diagnostics différentiels</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Colite infectieuse</li> <li>-Colite ischémique</li> <li>-Colite post-actinique</li> <li>-Purpura de Henoch-Schönlein,</li> <li>- Colite collagène ou lymphocytaire,</li> <li>-Maladie de Behçet</li> <li>- Colite compliquée par VIH</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Colite ischémique,</li> <li>-Colite microscopique</li> <li>-Colite post-actinique</li> <li>-Colite de diversion</li> <li>-Diverticulite chronique</li> <li>-Entéropathie médicamenteuse (p. ex. AINS)</li> <li>-Entérite à éosinophiles</li> <li>-Lymphome intestinal</li> <li>-Cancer colorectal</li> </ul>

**Remarque:**

il existe des critères cliniques, endoscopique, radiologique et histopathologique qui permettent de différencier une MC d'une RCUH. (Annexe3)

**MICI et tuberculose intestinale :**

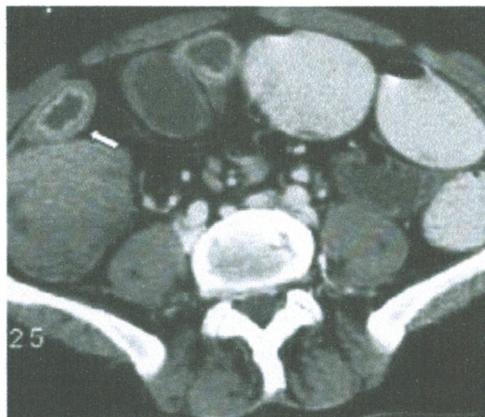
Il est impératif d'exclure une tuberculose intestinale avant de poser un diagnostic de MICI. L'hypothèse d'une association causale entre *Mycobacterium paratuberculosis* et MICI n'a pas été prouvée (18).

## I – 8. Évolution et complications :

Les MICI sont des affections chroniques qui évoluent par poussées dont l'intensité et la fréquence varient d'un sujet à l'autre. Différentes complications peuvent émailler l'évolution (16).

### I – 8.1. Complications locales :

#### I – 8.1.1. Occlusions : (figure n°3)



**Figure n° 3:** Occlusion intestinale liée à une maladie de Crohn iléale. Anse iléale à paroi épaissie inflammatoire (flèche), responsable d'une dilatation du grêle d'amont (19).

#### I – 8.1.2. Fistules digestives :

Il s'agit d'une communication entre l'intestin et les organes de voisinage ou avec d'autres segments intestinaux qui surviennent à la suite de fissures profondes et d'adhérences inflammatoires (20).

Elles surviennent chez 20 à 40 % des malades atteints d'une maladie de Crohn (21) et peuvent être entéro-cutanées, entéro-entériques, entéro-coliques, entéro vésicales ou recto-vaginales.

L'évolution peut se faire vers l'abcédation et inversement. Il est utile de rappeler que la présence de ces fistules écarte formellement une RCUH (20).

#### I – 8.1.3. Phlegmons,

#### I – 8.1.4. Abscesses et fistules anales :

Les abcès intra-abdominaux et les fistules sont des complications particulières à la maladie de Crohn. Elles sont la conséquence de l'évolution en profondeur des ulcérations intestinales qui s'étendent à toute l'épaisseur de la paroi de l'intestin. Elles réalisent donc une véritable perforation mais celle-ci est circonscrite par les tissus adjacents qui se défendent par une réaction inflammatoire (22).

**I – 8.1.5. Hémorragies,**

**I – 8.1.6. Les perforations,**

**I – 8.1.7. Les mégacôlons toxiques.**

**I – 8.2. Complications générales :**

**I – 8.2.1. Cancer colorectal :**

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

**I – 8.2.2. Syndrome de malabsorption,**

**I – 8.2.3. Dénutrition,**

**I – 8.2.4. Lithiases biliaires ou rénales (16).**

# Chapitre II

## Traitement des MICI

## Chapitre II– Traitement des MICI

### II – 1. Critères de choix thérapeutique :

Les MICI représentent des pathologies chroniques sans, actuellement, aucun traitement médical en mesure d'obtenir une guérison complète. Le traitement reste donc actuellement purement suspensif.

Le traitement a pour objectifs : la prise en charge des symptômes digestifs et extra-digestifs lors des poussées ; le traitement des pathologies induites et le maintien de la rémission sur la période la plus longue possible. Le traitement est utilisé soit pour enrayer un épisode aigu afin d'obtenir une rémission de la pathologie (traitement d'attaque), soit pour maintenir une période de rémission la plus longue possible (traitement d'entretien).

Deux alternatives thérapeutiques sont employées au cours des MICI : le traitement médical, privilégié dans la mesure du possible et le traitement chirurgical, réservé lorsque le traitement médical seul s'avère insatisfaisant ou en cas de complications spécifiques de la pathologie (perforation, mégacôlon toxique, fistules, sténoses) nécessitant une prise en charge chirurgicale en première ligne qui sera ensuite relayée et confortée par un traitement médical d'entretien.

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

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

- La stratégie *step-up*, conventionnelle, qui représente une stratégie de prescription ascendante des traitements. Les médicaments les moins « agressifs » sont utilisés en première intention (recul important, gestion des effets indésirables ...).

En cas d'échec, un recours aux traitements de plus en plus « forts » (récents, marge thérapeutique plus étroite, rapport bénéfice/risque ...) sera envisagé. Ainsi, dans la stratégie *step-up*, les dérivés salicylés sont utilisés en première ligne de traitement. S'ils s'avèrent inefficaces ou partiellement efficaces, la prescription concomitante de glucocorticoïdes sera justifiée. Toujours selon la même approche thérapeutique, les immunosuppresseurs tels que l'azathioprine seront réservés aux patients corticorésistants ou corticodépendants. Enfin, les cas de MICI résistants à un traitement par immunosuppresseur aux posologies recommandées, peuvent être pris en charge par un médicament anti-TNF $\alpha$ . Les autorisations de mise sur le marché (AMM) des médicaments anti-TNF $\alpha$  ont été obtenues dans le cadre d'une prise en charge *step-up*. La « sanction » chirurgicale sera le dernier recours aux situations graves résistantes à tout traitement médical. Actuellement, la stratégie thérapeutique *step-up*, reste la prise en charge recommandée dans les MICI, par l'ensemble des collègues et consensus thérapeutiques internationaux.

- A l'inverse, la stratégie *top-down* consiste à prescrire d'emblée, lors du diagnostic, un traitement « agressif », dans le but d'obtenir une cicatrisation rapide de la muqueuse digestive. Dans cette stratégie, les immunosuppresseurs et les anti-TFN interviennent en première ligne de traitement de la pathologie. Cette prise en charge est actuellement étudiée lors d'essais thérapeutiques pour le traitement de la MC uniquement. Plusieurs études ont démontré un taux de rémission supérieur associé à un recours moins fréquent aux glucocorticoïdes et à la chirurgie en cas d'utilisation des médicaments anti-TNF $\alpha$  lors de la première poussée de MC(23). Une meilleure cicatrisation endoscopique de la muqueuse à distance de la poussée, chez cette même population de patients, permet d'avancer l'hypothèse qu'un recours rapide aux anti-TNF $\alpha$ , pourrait influencer l'histoire naturelle de la pathologie (24). Cependant, la stratégie *top-down*, le rapport bénéfice/risque de cette stratégie reste encore à renforcer en terme d'expériences de suivi, d'apparition d'effets indésirables notamment. Dans cette optique, en 2006, l'Afssaps a rappelé la mise en évidence de cas de lymphomes hépatospléniques observés chez de jeunes patients atteints de MC traités de façon concomitante par thiopurines et anti-TNF $\alpha$ . De même, les risques d'infections, de maladies opportunistes et de réactivations virales sont multipliés lors de l'association de médicaments immunosuppresseurs.

Actuellement, certains facteurs prédictifs comme la nécessité d'un traitement d'emblée par corticothérapie associée à un âge jeune du patient (inférieur à 40 ans) et la présence de lésions ano-périnéales ont été identifiés comme facteur d'évolution sévère de la pathologie et permettent en conséquence de proposer de façon ciblée un traitement *top-down* (25). D'autres critères prédictifs sont en cours de détermination afin d'optimiser la proposition thérapeutique faite aux patients.

## II – 2. Traitement médical :

Le traitement médical des MICI porte sur trois objectifs :

- la réduction de l'inflammation locale ;
- le traitement des manifestations liées à la maladie aiguë (déshydratation, douleurs) ;
- le traitement des manifestations dues à la chronicité de la maladie (carences nutritionnelles, manifestations extra-digestives, pathologies induites).

Le traitement médical des MICI est basé sur les médicaments et les différents types de nutrition. Il existe un large éventail de médicaments utilisés dans le traitement des MICI, regroupés en plusieurs classes thérapeutiques. On distingue les anti-inflammatoires, les immunosuppresseurs et les antibiotiques. Pour la majorité des traitements, la voie entérale reste la voie d'administration privilégiée, soit *per os* soit par voie rectale en fonction du stade évolutif et de la localisation des lésions. Cependant certains médicaments nécessitent une administration parentérale, ou d'autres utilisés classiquement par voie entérale, peuvent être administrés par voie parentérale, afin d'accroître leur biodisponibilité et leur rapidité d'action.

### II – 2 .1. Dérivés salicylés :

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

Les dérivés salicylés ont une indication dans les formes légères à modérées de MC et de RCUH, avec une efficacité supérieure dans la RCUH par rapport à la MC. L'efficacité des 5-ASA reste très modeste dans la MC, (26) mise à part dans le traitement de la MC à localisation colique avec un traitement à posologie importante.

Le mode d'action du 5-ASA repose sur la partie salicylate (partie active) qui inhibe la cascade arachidonique et limite la synthèse des prostaglandines pro-inflammatoires. Il inhibe également la voie de synthèse des leucotriènes, responsables du recrutement des cellules immunocompétentes.

Les dérivés salicylés sont des molécules anti-oxydantes capables de capturer des radicaux libres de type hydroxyle. Cette propriété pourrait être à l'origine de leur efficacité à lutter contre la dégénérescence cellulaire au niveau du côlon. En effet, plusieurs études ont montré une réduction du risque de cancer colorectal lors de la prise au long cours de dérivés salicylés (27).

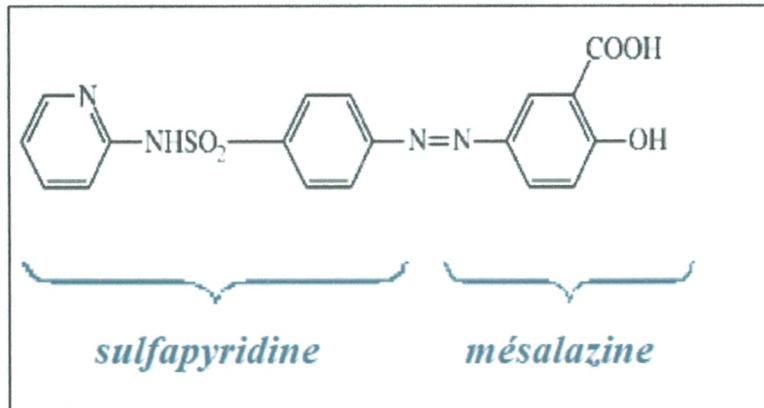
Les autres classes d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), ne possédant pas cette partie salicylée, n'ont pas d'efficacité dans ces pathologies. A l'inverse, la prise d'AINS (ibuprofène, aspirine...) aggrave les lésions intestinales et peut être à l'origine de poussées aiguës.

Le 5-ASA est la partie active de la molécule. Sa stabilité en milieu acide étant très médiocre, son passage au niveau gastrique entraîne la dégradation d'une grande partie des molécules. Ceci explique la mise à disposition de la sulfasalazine, un hétéromère, composé d'une molécule de 5-ASA et d'un sulfamide, la sulfapyridine, liés par une liaison azoïque qui rend ce complexe stable en milieu acide. Au niveau colique, les azoréductases d'origine bactérienne (*Escherichia coli*) lysent la liaison azoïque et permettent de libérer, *in situ*, le reste sulfamide et le 5-ASA actif. Initialement, un sulfamide a été choisi comme partie stabilisatrice en se basant sur l'hypothèse d'une théorie causale bactérienne qui rendait pertinent l'idée d'associer un antibiotique à la partie anti-inflammatoire.

Le 5-ASA est acétylé, essentiellement lors du passage intestinal, par des acétylases et par des enzymes hépatiques, en N-acétyl-aminosalicylate excrété par le rein. Le 5-ASA peut induire, des effets indésirables dose-dépendants de type céphalées, nausées, vomissements, rash, troubles hépatiques et pulmonaires. La partie sulfamide, facilement absorbée au niveau intestinal, subit une métabolisation hépatique de phase II par acétylation pour former la N-acétylsulfapyridine. Chez les patients de phénotypes acétyleurs lents, la clairance de la sulfapyridine est diminuée, ce qui induit une concentration plasmatique importante et prolongée, entraînant de ce fait des effets indésirables fréquents, notamment hématologiques (anémie hémolytique, méthémoglobinémie) ou cutanés. Globalement, l'incidence des effets indésirables liés à l'une ou l'autre partie de l'hétéromère (5-ASA et sulfamide) est de 30 % (28).

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

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

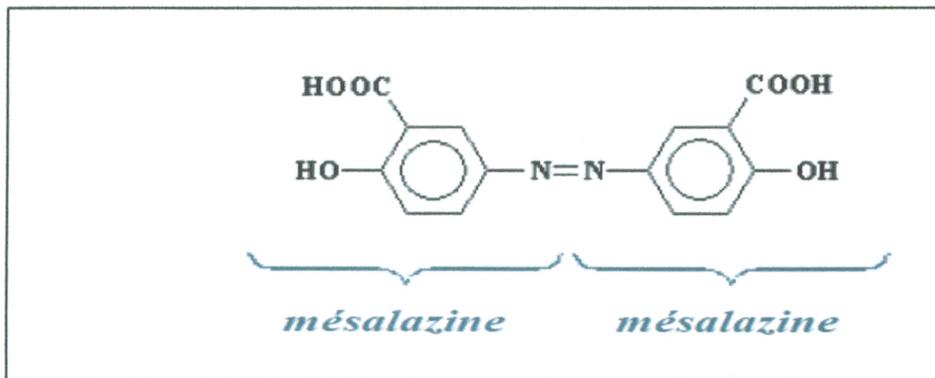


**Figure 4 :** La structure chimique de *Sulfasalazine*

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

La fréquence d’apparition importante d’effets indésirables observée sous sulfasalazine, a motivé la création d’un dimère de 5-ASA, l’**olsalazine** (voire Figure 5), soit deux molécules de 5-ASA. La liaison azoïque, reliant les deux molécules de mésalazine permet une protection en milieu gastrique et une libération *in situ* des deux molécules actives suite à la lyse de la liaison par les azoréductases bactériennes. *Dipentum* possède une AMM uniquement dans le traitement d’attaque et d’entretien de la RCUH.

Une mole d’olsalazine libèrera 2 moles actives de mésalazine. Cette forme permet donc de diminuer le nombre de prises de *Dipentum* par rapport à la *Salazopyrine*. Ceci peut être une aide à l’adhésion des patients à leur traitement. La posologie en traitement d’entretien est de 1g/j et en traitement des poussés à 2 à 3 g/j. Cependant, la mauvaise tolérance sur le plan digestif du *Dipentum* (diarrhées chez 20% des patients) limite son utilisation en pratique clinique (28).

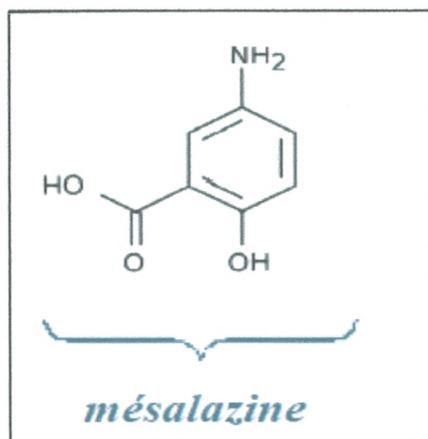


**Figure 5 :** La structure chimique de l’*Olsalazine*

Par la suite, des formes gastrorésistantes de 5-ASA ont été formulées grâce aux progrès galéniques.

**La mésalazine ou 5-ASA** (*Pentasa* 500 mg comprimés gastrorésistants ; *Pentasa* 1 g ou 2 g sachets granulés ; *Pentasa* 1g suppositoires ; *Pentasa* 1g/100 ml suspension rectale ;

*Rowasa* 250 mg ou 500 mg comprimés gastro-résistants ; *Rowasa* 500 mg suppositoires ;  
*Fisava* 400 mg ou 800 mg comprimés gastro-résistants; *Fivasa* 500 mg suppositoires)



**Figure 6 :** La structure chimique de la *mésalazine*

Dans les formes *per os* de *Pentasa* (comprimés gastro-résistants et sachets granulés), le 5-ASA est présenté sous forme de micro-granules. Sa libération est rapide à pH 6,8. Sa cible d'action se situe essentiellement au niveau de l'intestin grêle et de manière moindre au niveau colique. Bien qu'ayant une AMM pour le traitement des deux MICI, cette formulation est mieux adaptée à la MC où les lésions sont dispersées.

Les comprimés gastro-résistants de *Rowasa*® et de *Fivasa*® ont une libération au niveau iléocœcal principalement. Cette formulation à base d'*Eudragit* est donc plus adaptée lorsqu'il existe des lésions au niveau du côlon c'est-à-dire dans le cadre d'une RCUH et d'une MC colique (28).

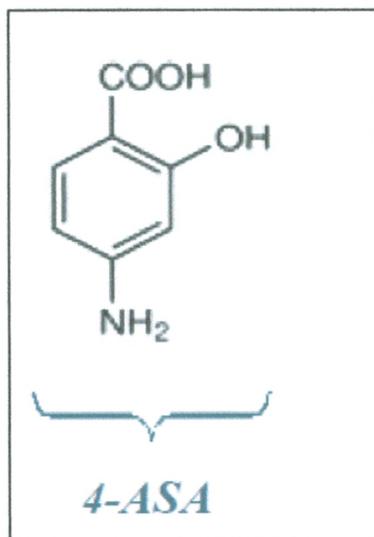
Globalement, les formes de mésalazine *per os* sont utilisées dans le traitement d'attaque des poussées légères à modérées de MICI et dans le traitement d'entretien des formes récidivantes, avec quelques différences selon les AMM de chaque spécialité.

Pour les formes basses de MICI, la mésalazine peut être administrée sous forme de suppositoires pour les lésions anales et rectales basses (à moins de 20 cm de la marge anale). Son utilisation sous forme de lavement est envisagée dans le cadre de lésions ne dépassant pas l'angle gauche.

Lors de la prescription, l'attention doit être portée sur la concordance entre la spécialité retenue et ses indications thérapeutiques. En effet, toutes les spécialités thérapeutiques de dérivés salicylés n'ont pas obtenu d'AMM dans les deux pathologies, MC et RCUH, et dans les deux types de traitement, traitement d'attaque et traitement d'entretien.

#### **Le 4-ASA (*Quadrassa* 2 g poudre pour solution rectale)**

D'efficacité proche du 5-ASA, le 4-ASA (para-aminosalicylate de sodium) est commercialisé sous forme de poudre pour solution rectale (*Quadrassa*® lavement). Sa prescription reste limitée aux localisations rectales ou rectosigmoïdiennes basses (jusqu'à 20 cm de la marge anale) lors de poussées légères ou modérées de RCUH. Le 4-ASA peut être une alternative thérapeutique chez les patients présentant des effets indésirables sous 5-ASA, en effet, le 4-ASA bénéficie d'un meilleur profil de tolérance.



**Figure 7 :** La structure chimique de 4-ASA

#### **Principaux effets indésirables et précautions d'emploi des dérivés salicylés :**

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

Une augmentation des transaminases peut être parfois observée et de rares cas d'hépatites ont été rapportés. Des cas exceptionnels de néphrites interstitielles, de pneumopathie interstitielle, de péricardite et de myocardite ont été décrits. Des troubles de l'hémostase, des cas de cytopénie, d'hyperéosinophilie et de thrombopénie ont été mis en évidence chez certains patients.

Des pancréatites aiguës ont été observées lors de l'introduction de la mésalazine, d'évolution généralement bénigne à l'arrêt du traitement, cette évolution impose l'arrêt définitif et la contre indication aux traitements par dérivés du 5-ASA (formes *per os* et formes locales comprises). En cas de pancréatite sous 5-ASA, le traitement par lavement de 4-ASA (Quadrasa®) peut être une alternative, car aucun cas d'allergie croisée n'a été rapporté. Par stimulation de l'adénylate cyclase au niveau intestinal, les aminosalicyles favorisent les échanges membranaires avec sortie accrue d'eau et d'ions et absorption de sodium. Par ce mécanisme, ils contribuent à aggraver les diarrhées.

Les formes utilisées par voie anale présentent rarement des effets indésirables systémiques. Cependant des réactions d'intolérance locale avec des difficultés à garder la suspension ou solution rectale pour les patients (inconfort), un prurit local et/ou des ténésmes sont fréquemment décrits et sont un facteur limitant de l'utilisation des formes par voie anale.

Les données publiées sur l'utilisation de la mésalazine et de ses dérivés au cours de la grossesse sont nombreuses et rassurantes, par conséquent ces molécules pourront être utilisées à la posologie de 2 à 3 g/jour en pratique clinique, quel que soit le terme de la grossesse (29).

## II – 2. 2. Glucocorticoïdes :

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

L'activité des corticoïdes repose principalement sur un effet génomique, fondé sur la régulation de la transcription de gènes impliqués dans la réponse immunitaire. La fraction libre des glucocorticoïdes (non liée aux protéines plasmatiques) traverse la membrane cellulaire et se fixe avec une forte affinité sur des récepteurs cytosoliques spécifiques, les récepteurs aux glucocorticoïdes (GR).

La fixation du glucocorticoïde sur son récepteur provoque la migration du complexe glucocorticoïde-récepteur dans le noyau de la cellule où il va réguler positivement ou négativement l'expression de gènes cibles. La régulation de la concentration cytosolique des GR est génétiquement déterminée et module la réponse aux corticoïdes. Il existe ainsi d'importantes variations inter-individuelles dans la réponse aux corticoïdes expliquant le phénomène de corticorésistance observé chez certains patients.

Les GR interagissent directement avec les facteurs de transcription. Le facteur de transcription AP-1 (Activator Protein 1) induit la transcription du gène de la collagénase, enzyme qui intervient dans la destruction tissulaire de l'inflammation. L'AP-1 forme un complexe stable avec le GR entraînant une inhibition mutuelle. En effet, lorsque le facteur de transcription AP-1 est en grande quantité, il sature les GR libres, ainsi la synthèse de la collagénase et des cytokines inflammatoires ne pourra alors pas être inhibée par les corticoïdes. Indépendamment de l'action de l'AP-1, certaines interleukines telles que IL2, IL4, IL13, sont capables de réduire l'affinité des GR pour les corticoïdes dans les lymphocytes T ou les monocytes. La fixation du corticoïde sur son récepteur GR est suivie par la synthèse d'une ou de plusieurs protéines responsables de l'inhibition de la synthèse des éicosanoïdes, dont les prostaglandines et les leucotriènes.

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

- Au niveau des macrophages et des polynucléaires, ils réduisent la synthèse des principales cytokines (TNF $\alpha$ , IL1 $\beta$ , IL6, IL8, IL4, IL5, IL12, IL18, GM-CSF) et des chimiokines proinflammatoires. Ils inhibent également la migration des polynucléaires vers les sites inflammatoires et limitent leur apoptose. Ce phénomène empêchant la pérennisation de l'inflammation.

- Au niveau des lymphocytes T, les corticoïdes favorisent leur apoptose et leur redistribution dans d'autres compartiments lymphoïdes. Au cours de la réaction immunitaire, les corticoïdes sont également capables de réduire la prolifération lymphocytaire induite par les antigènes.<sup>29</sup> Enfin, les corticoïdes semblent avoir une action plus faible sur les lymphocytes B par rapport aux lymphocytes T(30).

### ✓ *Corticoïdes à effet systémique*

La prednisolone (Solupred®) et la prednisone (Cortancyl®) sont les corticoïdes administrés par voie orale les plus employés dans le traitement des MICI. Classiquement, la posologie de 1 mg/kg/j est utilisée en traitement d'attaque des poussées modérées à sévères, permettant d'obtenir plus de 90% de rémissions cliniques à partir de la 7<sup>ème</sup> semaine de traitement (30). En l'absence d'amélioration des symptômes en trois à quatre semaines ou de rémission clinique en sept semaines, la poussée est dite corticorésistante. La corticorésistance survient dans 8 % des cas et justifie un traitement par voie parentérale (30). L'administration de bétaméthasone (Célestène®) par voie intramusculaire est alors une alternative possible.

Dans les poussées les plus sévères, la corticothérapie représente le traitement médical intensif de première ligne. La dose administrée est de 1 mg/kg/j de méthylprednisolone (*Solumédrol*®) pendant quelques jours, éventuellement associée à des lavements de prednisolone (80 mg/j de *Solupred* dans 100 ml de sérum physiologique) en cas d'atteinte distale (30). À l'issue de ce traitement, une évaluation de la réponse au traitement permet d'envisager la poursuite du traitement médical ou le changement de stratégie thérapeutique. L'intensification du traitement médical avec l'emploi d'un anti-TNF (pour une MC ou une RCUH) ou le recours à la ciclosporine IV dans le cas d'une RCUH sévère, peut être discutée en cas d'amélioration non franche sous corticothérapie par voie parentérale. La chirurgie n'est indiquée qu'après échec du traitement médical ou en cas de complications (perforation, colectasie grave, etc.)

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

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

### ✓ *Corticoïdes topiques*

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

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

Ces produits montrent une bonne efficacité sous réserve du respect des modalités d'administration par le patient. Il est conseillé une administration avant le coucher, en position supine avec changements alternatifs de position, pour un temps de contact le plus prolongé possible (28). Le degré de viscosité et le volume du lavement doivent être les éléments orientant le choix de la spécialité prescrite puisqu'ils agissent sur la surface de contact entre le lavement et les muqueuses. La facilité d'utilisation et de tolérance des corticoïdes locaux doit être également considérée lors de la prescription de ces traitements. Par exemple, les mousses (*Colofoam*) sont généralement mieux tolérées que les formes liquides (*Betnesol*), car elles n'induisent pas le sentiment de remplissage rectal et diminue le risque d'exonération prématurée (28).

En théorie, les corticoïdes à effet local ont les mêmes effets, thérapeutiques et indésirables, que les corticoïdes utilisés *per os*. Cependant leur absorption par la muqueuse colique est réduite ce qui limite leur passage systémique et leur activité thérapeutique. Leurs effets indésirables sont essentiellement locaux, comme pour les formes locales de dérivés salicylés. Lorsque la muqueuse est très inflammatoire, les corticoïdes locaux bénéficient d'une absorption forte et le passage systémique devient conséquent, c'est pourquoi des cas d'insuffisance surrénalienne aiguë ont été décrits suite à leur interruption brutale (30).

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

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

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

manifestations peuvent être atténuées par la prise empirique des corticoïdes tous les deux jours

✓ **Corticoïdes à action locale**

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

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

L'action du budésonide est essentiellement locale, car la molécule subit une métabolisation importante en composés inactifs au niveau hépatique. Cette pharmacologie limite les effets indésirables classiquement retrouvés lors de la corticothérapie générale, ce qui permet d'envisager ce traitement sans surveillance biologique particulière.

### **II – 2 .3. Immunosuppresseurs :**

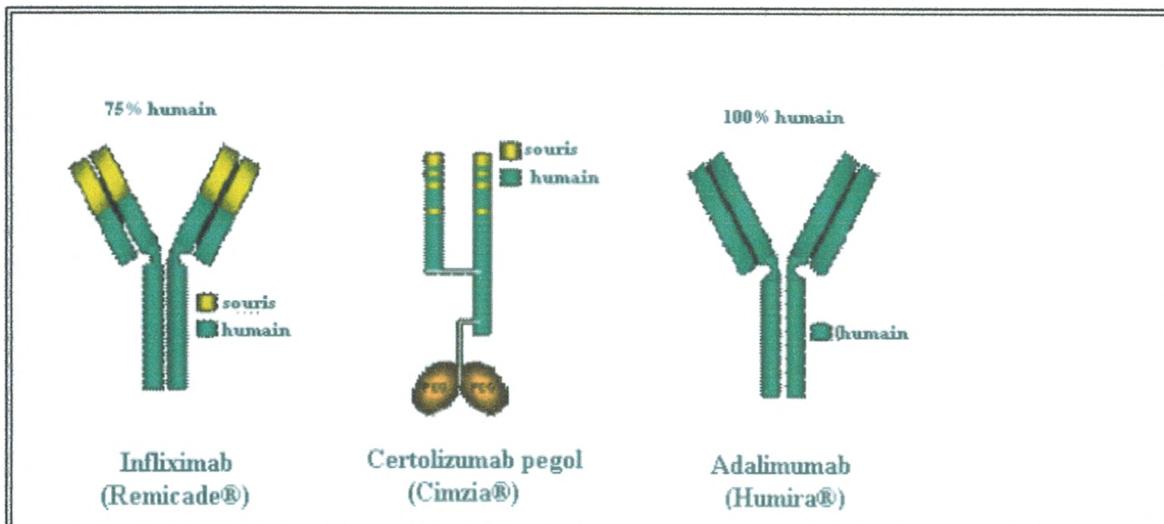
La composante immunologique des MICI est à l'origine du rationnel d'utilisation des médicaments immunosuppresseurs. Les molécules utilisées sont des agents anti-prolifératifs inhibant la multiplication lymphocytaire. S'ils étaient précédemment réservés aux formes chroniques actives sévères, les études récentes plaident en faveur de leur utilisation de façon précoce dans l'histoire de la maladie (31).

L'emploi de cette classe de médicaments dans le traitement des MICI va être détaillé dans les chapitres suivants.

### **II – 2. 4. Biothérapies (Anticorps anti-TNF $\alpha$ ):**

Les anti-TNF $\alpha$  sont des molécules d'actualités qui ont permis le rattrapage des formes sévères et compliquées de la MC qui n'ont pas répondu aux autres traitements classiquement prescrits. Les 2 molécules ayant l'AMM à l'heure actuelle sont l'*infliximab* (par voie parentérale) et l'*adalimumab* (par voie sous-cutanée).

Ces médicaments peuvent induire une cicatrisation muqueuse au cours des MICI et particulièrement, la maladie de Crohn, permettant ainsi de réduire les hospitalisations, le recours à la chirurgie et d'améliorer la qualité de vie des patients (32). (Voire figure 8)



**Figure 8: les anti-TNF $\alpha$ .**

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

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

Les mécanismes ne sont pas parfaitement connus mais sont probablement dus aux différents épitopes reconnus par chaque molécule. Le système IL-15/sIL-15R $\alpha$  est impliqué dans la réponse aux anti-TNF chez les patients atteints de MC. Il existe une augmentation significative des concentrations sériques d'IL-15 et de la fraction soluble de son récepteur chez les patients répondeurs à l'infliximab comparativement aux non-répondeurs. Après traitement, les taux d'IL-15 diminuent, alors que les concentrations du récepteur soluble sIL-15R $\alpha$  augmentent significativement. À l'inverse, l'adalimumab et l'étanercept n'induisent pas la synthèse de la fraction soluble de l'IL-15R $\alpha$ . Les progrès dans la compréhension des mécanismes de pharmacologie cellulaire des anti-TNF- $\alpha$  permettront de définir de nouvelles cibles thérapeutiques et d'améliorer leur utilisation (33).

## II – 2. 5. Autres médicaments utilisés au cours des MICI :

### II – 2. 5.1. Antibiotiques : métronidazole (Flagyl®), ciprofloxacine (Ciflox®)

Le rôle principal de l'antibiothérapie correspond au traitement des complications infectieuses au cours des MICI. Elle est justifiée en première ligne de traitement d'une MC fistulisée, ou en cas de pouchite après anastomose iléo-anale, dans la RCUH (34). Le métronidazole (Flagyl®), agissant principalement sur les germes anaérobies et inhibant la phospholipase A, et la ciprofloxacine (Ciflox®), ayant une action ciblée sur les bactéries Gram négatif, représentent de part ces caractères les deux molécules les plus utilisées. D'autres antibiotiques (céphalotine, gentamicine, vancomycine) peuvent être prescrits, notamment lors des complications infectieuses des MICI comme le mégacolon toxique avec fièvre. Enfin, les quinolones, dont la norfloxacine, ou les pénicillines, dont l'amoxicilline-acide clavulanique, présentent un intérêt dans la décontamination du tube digestif, chez les

patients présentant une pullulation microbienne à la suite d'une ou plusieurs résections au niveau de l'intestin grêle.

Les antibiotiques étant à l'origine d'un déséquilibre de la flore intestinale, ils seront prescrits avec parcimonie et sur des périodes relativement courtes. De plus, le métronidazole utilisé à long terme présente une toxicité neurologique.

### **II – 2. 5.2. Thalidomide :**

Ce médicament, principalement connu pour son caractère tératogène, est utilisé dans certaines pathologies inflammatoires. Cette molécule est utilisée de façon expérimentale dans le traitement de la MC chez certains patients en impasse thérapeutique (35). La thalidomide réduit l'expression du TNF $\alpha$  *in vitro*, en déstabilisant son ARN messenger. En outre, elle a une activité inhibitrice sur les lymphocytes auxiliaires qui participent au processus inflammatoire. Elle réduit l'expression de l'IL- 12, freine l'action des intégrines, diminue la migration leucocytaire et inhibe l'angiogénèse. Cependant, la gravité de ses effets indésirables (paresthésies, neuropathies...) limite fortement son utilisation.

## **II – 2. 6. Traitements symptomatiques :**

### **II – 2. 6.1. Antalgiques, antispasmodiques, ralentisseurs du transit :**

Les antalgiques, en dehors des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) tiennent un rôle important dans les poussées de MICI. Si les antalgiques de palier I et II sont généralement suffisants, certaines poussées sévères nécessitent le recours aux morphiniques. Les antispasmodiques, tels que le phloroglucinol (*Spasfon*), le pinavérium (*Dicetel*), timonium (*Viscéralgine Forte*) sont également largement utilisés dans le traitement symptomatique des poussées de MICI.

Les antidiarrhéiques tels que le loperamide sont à éviter lors des poussées car ils favorisent la stase colique et le risque de mégacôlon toxique. Cependant, ils présentent un intérêt majeur dans les suites de résection intestinale lorsque le transit est fortement accéléré.

### **II – 2. 6.2. Correction des troubles hydro-électrolytiques :**

Les poussées aiguës sévères avec diarrhées profuses et sanglantes peuvent entraîner une déshydratation sévère. Les troubles hydro-électrolytiques doivent alors être pris en charge rapidement, sur la base des bilans ioniques. Les mélénas peuvent engendrer une anémie sévère nécessitant la perfusion de concentrés érythrocytaires.

Chez les patients ayant une maladie chronique active, les carences nutritionnelles sont généralement multiples. Un examen soigneux de l'état nutritionnel reste indispensable afin d'instaurer un traitement pour palier aux carences induites en vitamines, oligo-éléments et protéines.

### **II – 2. 6.3. Nutrition entérale et parentérale, régime sans résidus :**

Une nutrition artificielle permet de rétablir le bilan électrolytique et nutritionnel chez les patients en poussée. Si elle a un rôle uniquement nutritionnel dans la RCUH, la nutrition entérale ou parentérale a un double intérêt, sur le plan nutritionnel et sur le plan curatif dans la MC. La nutrition peut être une alternative à la corticothérapie lors de la prise en charge d'une poussée de MC avec un pourcentage d'efficacité d'environ 60%.

Enfin, l'instauration d'une nutrition en parallèle d'un immunosuppresseur permet de maintenir un traitement de fond chez le patient le temps d'atteindre le délai d'efficacité de l'immunosuppresseur.

La nutrition parentérale exclusive permet la mise au repos absolu du tube digestif en cas de poussées sévères de MICI. Elle est également justifiée en cas d'occlusion dans la MC sténosante.

L'alimentation entérale, totale ou partielle, est indiquée dans les poussées moins sévères de MICI. Elle permet de réalimenter le patient et de corriger les déficits par une thérapeutique moins invasive pouvant parfaitement être réalisée en ambulatoire et poursuivie pendant plusieurs semaines. Les effets indésirables de la nutrition entérale sont de type nausées, ballonnements en cas de débit trop élevé. La sonde naso-gastrique est fréquemment mal tolérée par les patients. Les maux de gorge et le caractère inesthétique de la sonde sont des limites au recours à cette thérapeutique par refus des patients. Le partage d'expériences individuelles durant l'hospitalisation peut permettre aux patients de se faire une idée plus concrète des avantages et des limites et de choisir d'envisager ou non cette alternative. La nutrition entérale partielle est également un support nutritionnel indispensable après une colectomie ou une résection étendue du grêle.

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

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

#### **II – 2. 6.4. Traitements non spécifiques et règles hygiéno-diététiques :**

Dans la MC, l'arrêt du tabac est fondamental. En effet, il supprime le risque évolutif au cours de la MC et aurait la même efficacité dans le traitement que la prise d'azathioprine ou d'un corticoïde (36).

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

## II – 3. Traitement chirurgical

La place de la chirurgie dans le traitement des MICI perd de l'importance au fur et à mesure des progrès des traitements thérapeutiques. Elle reste actuellement proposée uniquement en cas d'urgence ou de complications spécifiques (sténoses, abcès, fistules...). Elle sera aussi proposée après un traitement médical maximal optimisé, sans amélioration des symptômes ou face à une mauvaise tolérance clinique de ce traitement médical. Cependant, le geste chirurgical reste nécessaire au cours de l'évolution de la pathologie pour 70 à 80 % des patients atteints de MC et 30 à 40 % des patients atteints de RCUH (37, 38).

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

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

Dans la mesure du possible, il est important d'effectuer un bilan préopératoire des lésions, par la réalisation d'examens appropriés (coloscopie, TDM, vidéo-capsule...), afin d'apprécier l'étendue et la nature des lésions et ainsi programmer le type d'intervention. De même, en dehors de l'urgence, il est préférable de préparer le patient à l'intervention chirurgicale sur le plan médical et psychologique. Un sevrage en corticoïdes et la correction d'une dénutrition avant une intervention de résection intestinale sont associés à un moindre risque de complications postopératoires (38, 39).

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

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

La chirurgie est nécessaire au cours de la MC chez plus de 80 % des patients. Quelque soit le type d'intervention réalisé, celle-ci ne sera pas curatif car le patient restera exposé à une récurrence sur les segments digestifs restants. Le taux de ré-intervention chirurgicale pour récurrence varie entre 25 et 80% après 10 ans d'évolution, selon le siège de la pathologie (40). C'est pourquoi, suite à un blanchiment chirurgical des lésions de MC, un traitement médical d'entretien reste nécessaire, en particulier dans la perspective d'une prévention de la récurrence.

Chapitre III  
Les immunosuppresseurs  
dans les MICI

## Chapitre III– Les immunosuppresseurs dans les MICI

### III – 1. Définition des immunosuppresseurs :

Les immunosuppresseurs (IS) sont des médicaments qui modulent la réponse immunitaire (RI) : ils agissent surtout sur la phase précoce de l'immunité cellulaire (le déclenchement de la RI). Ce sont des médicaments utilisés dans 2 domaines thérapeutiques :

- transplantation d'organes.
- maladies à composante immunologique (dont les MICI) en traitement de seconde intention à cause de leur toxicité (41).

Le but des immunosuppresseurs est d'empêcher le déroulement de réponses immunitaires non souhaitées, mais qui suivent les étapes classiques de toute activation immunologique.

L'immunosuppression peut être obtenue à différents niveaux de ces réponses en bloquant :

- la présentation de l'antigène par exemple en bloquant la maturation et/ou la migration des cellules dendritiques
  - l'activation et la prolifération lymphocytaires
  - la migration lymphocytaire et/ou l'infiltration tissulaire par les lymphocytes activés.
- Elle peut être obtenue aussi par une déplétion lymphocytaire.

En pratique la majorité des immunosuppresseurs actuellement utilisés bloquent la prolifération lymphocytaire en inhibant un des trois signaux de reconnaissance et d'activation et/ou la synthèse d'acides nucléiques (42).

L'activation des lymphocytes T, déclenchée par la stimulation du récepteur T (TCR), induit un premier signal (signal 1) aboutissant à la synthèse de cytokines, en particulier d'interleukine-2 (IL-2). La stimulation du TCR entraîne des phosphorylations intracellulaires conduisant à l'augmentation du calcium intracellulaire libre et à l'activation de la calcineurine, une sérine thréonine phosphatase composée de deux sous-unités, A (5 kDa) et B (19 kDa). La calcineurine activée permet la déphosphorylation d'un facteur de transcription cytoplasmique: le NFAT (nuclear factor of activated T cells). NFAT déphosphorylé peut alors, en association à la calcineurine, migrer du cytoplasme vers le noyau et se fixer sur des séquences régulatrices de gènes de cytokines et induire la synthèse de cytokines comme l'IL-2. Les molécules qui bloquent ce premier signal précoce, dépendant du calcium et induisant le passage de G0 en G1 du cycle cellulaire, sont **des inhibiteurs de transcription de cytokines**.

En réalité, l'induction de la transcription du gène de l'IL-2 nécessite, en plus de NFAT, l'action coordonnée de plusieurs facteurs de transcription tels que NF- $\kappa$ B, AP-1, et OCT-1. L'activation nucléaire de ces facteurs dépend en grande partie d'un autre signal d'activation du lymphocyte T. Ce *second signal* de costimulation, indépendant du calcium, est induit en particulier par la liaison de molécules complémentaires, dites de costimulation, telles que respectivement les molécules CD40 et CD80/CD86 des cellules présentatrices et leurs récepteurs CD40L et CD28 sur les lymphocytes T. Le second signal, induit par CD28 active des MAP kinases telles que Erk1, Erk2 et Jun qui régulent l'expression nucléaire de respectivement fos et jun qui sont les composants du complexe AP-1. D'autre part, le

diacylglycérol formé lors de l'activation du TCR active une protéine kinase C (PKC) qui dissocie le complexe cytoplasmique formé de NF- $\kappa$ B (p65/p50) de son inhibiteur I- $\kappa$ B kinase en phosphorylant et en dégradant I- $\kappa$ B. NF- $\kappa$ B peut alors migrer dans le noyau et induire la synthèse de cytokines.

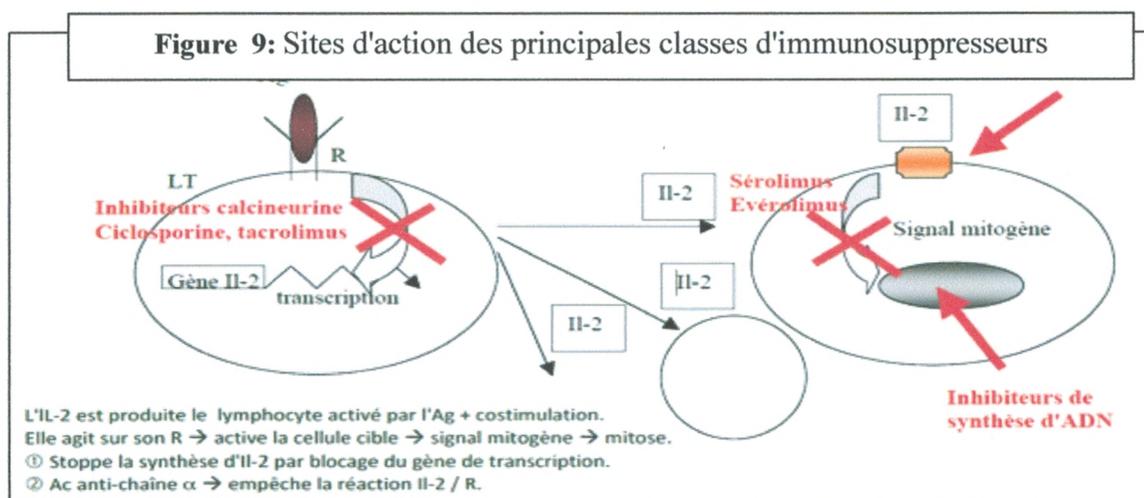
Les molécules qui inhibent ce deuxième signal sont **des inhibiteurs de la costimulation**. En l'absence de ce second signal, le lymphocyte T devient anergique. Le second signal induit aussi et secondairement, une boucle de rétrocontrôle négatif, mettant en jeu l'expression de la molécule CTLA-4, un analogue de CD28 qui a une meilleure affinité pour les molécules CD80/CD86, et induit un signal négatif (42).

Les cytokines synthétisées, en particulier l'IL-2, sous l'action conjointe de ces deux signaux se fixent de façon autocrine ou paracrine sur leur récepteur de haute affinité et transmettent un *troisième signal* de progression du cycle cellulaire de phase G1 en phase S. Le récepteur de l'IL-2 est composé de 3 chaînes  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$ . La chaîne  $\alpha$  (CD25) n'est pas exprimée de façon constitutive à la membrane mais seulement lors de l'activation cellulaire (son expression dépend en partie du 1er signal). C'est un récepteur de basse affinité pour l'IL-2.

Les chaînes  $\beta$  et  $\gamma$  permettent la conversion en récepteur de haute affinité et la transmission du signal induit par la fixation de l'IL-2 sur CD25. Ce troisième signal implique l'activation de janus kinases (Jak3/Stat5), et de la protéine mTor (mammalian Target of rapamycine) qui contrôle la progression du cycle cellulaire en protéolysant des inhibiteurs des cyclines.

L'interleukine 15 est aussi capable d'induire ce troisième signal. Les molécules qui inhibent ce troisième signal sont **des inhibiteurs de l'action des cytokines**.

La progression dans le cycle conduit à la division cellulaire et à la prolifération clonale des lymphocytes T. La mitose nécessite une duplication et une synthèse d'acides nucléiques à partir de bases puriques et pyrimidiques. Les molécules qui inhibent cette synthèse d'acides nucléiques sont **des antiprolifératifs** et constituent le quatrième niveau d'action des immunosuppresseurs (voire figure 9) (42).



**III – 2. Classification :** (voire Tableau 3)

**Tableau 3 :** Classification des immunosuppresseurs selon leur mécanisme d’action

<p><b>Inhibition de la médiation cellulaire</b></p> <p>1- Par inhibition de la synthèse des cytokines (IL-2)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. Inhibiteurs de la calcineurine : Ciclosporine (Neoral®, Sandimmun®) Tacrolimus (Prograf®)</li> <li>. Glucocorticoïdes (Solupred®, Cortancyl®, Solumédrol®)</li> </ul> <p>2- Par inhibition de la transduction du signal (blocage de la m-TOR)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. Rapamycines : sirolimus (Rapamune®) évérolimus (Certican®)</li> </ul>
<p><b>Les antiprolifératifs</b></p> <p>1-Inhibiteurs des bases pyrimédiques</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Mufolemide</li> </ul> <p>2-Inhibiteurs des bases puriques</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Azathioprine (Imuran®, Imurel®)</li> <li>-6-Mercaptopurine (Purinrthol®)</li> <li>- Acide mycophénolique : mycophénolate mofétil (Cellcept®) mycophénolate sodique (Myfortic®)</li> </ul> <p>3-Antifoliques</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Methotrexate</li> </ul>
<p><b>Les alkylants</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Le cyclophosphamide ENDOXAN®</li> </ul>
<p><b>Anticorps</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Polyclonaux : sérum antilymphocytaire (Lymphoglobuline®)</li> <li>- Monoclonaux : anti-CD3 (Orthoclone OKT3®) antirécepteurs de l’IL-2 : basiliximab (Simulect®) – dacliximab (Zénapax®)</li> </ul>

### III – 2. 1. Immunosuppresseurs inhibiteurs de la synthèse d'IL-2 (les anticalcineurines) :

Les médicaments inhibant la sécrétion d'IL-2 sont la **ciclosporine** et le **tacrolimus**, tous deux pénétrant le cytoplasme des LT CD4 Th1 ou ils inhibent la transduction du signal conduisant à la synthèse d'IL-2 (41). Ils inhibent le premier signal et notamment l'action de la calcineurine empêchant ainsi la translocation de NFAT.

#### III – 2. 1.1. Structure chimique :

La ciclosporine A est un décapeptide cyclique lipophile (insoluble dans l'eau) isolé en 1970 à partir d'un champignon: *Trichoderma polysporum* ou *Tolyocladium inflatum gams* (42). Sa formule brute est  $C_{62} H_{111} N_{11} O_{12}$  soit une masse moléculaire de 1202,6 g/mol. Sa formule développée est reportée sur la figure 10.

Le Tacrolimus ou FK506 est une substance naturelle (macrolide cyclique) synthétisée par un champignon *Streptomyces tsukuboensis*. C'est une lactone macrocyclique hydrophobe.

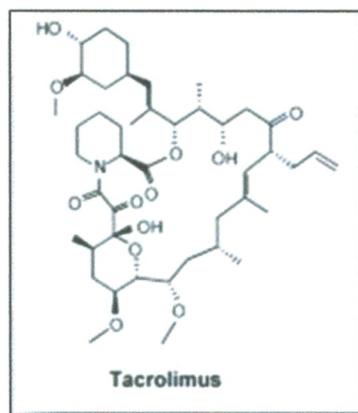


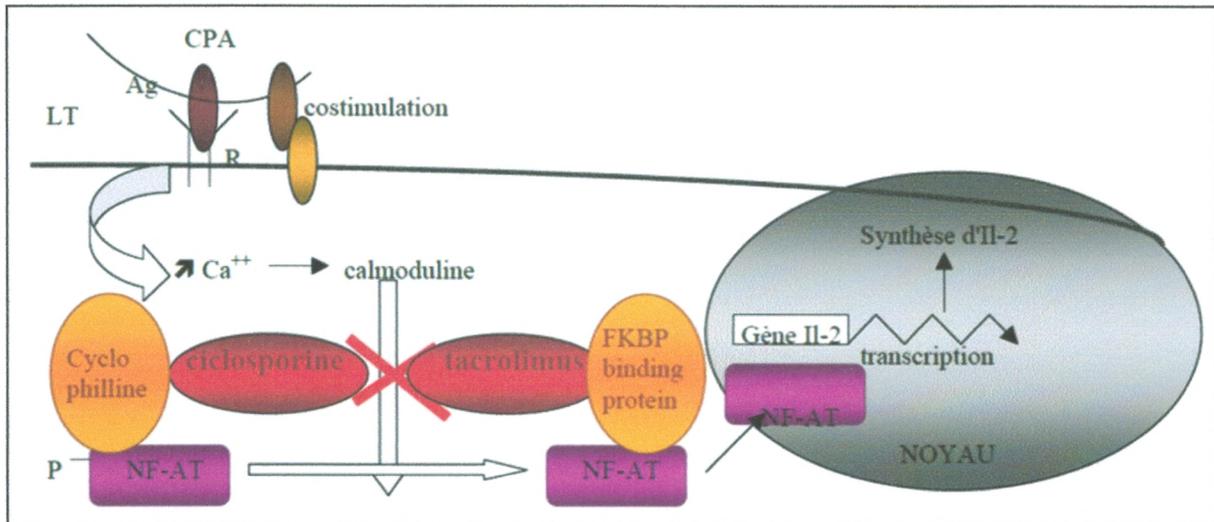
Figure 10 : structure chimique de *Tacrolimus*

Bien qu'ayant une structure très différente de celle de la ciclosporine et qu'il se fixe sur un autre récepteur intracellulaire, le FKBP-12, son mécanisme d'action est assez similaire. Il inhibe la synthèse de cytokines par son action anticalcineurinique. La différence avec la ciclosporine pourrait être la moindre induction de  $TGF\beta$  aux doses thérapeutiques utilisées. L'efficacité immunosuppressive du tacrolimus est peut-être légèrement supérieure à celle de la ciclosporine (42).

#### III – 2. 1. 2. Mécanisme d'action :

Le mécanisme d'action aujourd'hui retenu est l'inhibition de la synthèse de certaines cytokines, en particulier celle d'IL-2 par les lymphocytes TH1 :

- Ces IS pénètrent dans le cytoplasme et se lient à une immunophiline = la cyclophiline (enzyme) pour la ciclosporine et à une protéine appelée FKBP (FK Binding protein) pour le tacrolimus.
- Le complexe protéine porteuse-médicament se lie à la calcineurine et inhibe son activité phosphatasique, ce qui conduit à l'accumulation de phosphoprotéines parmi lesquelles le NF-AT sous forme phosphorylée qui ne pénètre plus dans le noyau et n'induit plus la synthèse d'IL-2 (voire figure 11).



**Figure 11** : le mécanisme d'action anticalcineurines

La cyclosporine inhibe, outre la synthèse d'IL-2, celle d'IL-3 et d'IL-4, du GM-CSF et du TNF, cytokines intervenant notamment dans le rejet de greffes. Un autre mécanisme d'action a été proposé : elle augmenterait la synthèse de TGF- $\beta$  qui a des propriétés immunosuppressives (41).

### III – 2. 1.3. Indications :

#### a- Ciclosporine :

La ciclosporine est indiquée dans les greffes d'organes et de tissus. Elle peut être utilisée dans le cadre d'une transplantation rénale, hépatique, cardiaque, pulmonaire, cardio-pulmonaire, pancréatique. Ces indications englobent aussi bien la prévention du rejet du greffon, y compris dans la phase initiale de transplantation hépatique, que le traitement du rejet chez des patients initialement traités par d'autres protocoles immunosuppresseurs (43).

La ciclosporine est également indiquée pour les greffes de moelle osseuse en prévention ou en traitement curatif du rejet ainsi que dans différentes pathologies auto-immunes ou inflammatoires, notamment des formes sévères de psoriasis, dermatites atopiques ou polyarthrites rhumatoïdes (43).

#### b- Tacrolimus :

Les indications du tacrolimus sont la prévention et le traitement du rejet de greffe après transplantation rénale et hépatique où il a une efficacité sans doute plus grande que la ciclosporine. En application locale, le tacrolimus est utilisé dans le traitement de la dermite atopique.

Une augmentation de la fréquence des cancers après application cutanée de tacrolimus est possible, ce qui est de nature à restreindre leur utilisation dans cette indication (44).

### III – 2. 1.4. Effets indésirables :

#### *a- Ciclosporine :*

- Le principal effet secondaire de la ciclosporine est sa très forte néphrotoxicité. Elle se caractérise par des insuffisances rénales de 2 types :
  - ❖ Une dysfonction rénale aiguë, réversible, dose-dépendante qui semble liée à une modification fonctionnelle hémodynamique intra-rénale, caractérisée par une vasoconstriction à prédominance préglomérulaire, avec diminution du débit sanguin local (45).
  - ❖ Un syndrome de néphrotoxicité chronique. Celui doit être objectivé par biopsie pour le différencier d'une insuffisance rénale chronique. Elle est à l'origine d'atteintes histologiques à titre de tubulopathies avec vacuolisation et calcification, de fibrose interstitielle et d'artériolopathies, notamment (46).
- L'hypertension artérielle apparaît en deuxième position par ordre de fréquence,
- Hypertrichose,
- Infections,
- Hyperplasie gingivale.

D'autres effets indésirables sont fréquemment rencontrés lors d'un traitement par ciclosporine :

- des effets neurologiques : paresthésies, tremblements des extrémités, et des troubles convulsifs dose-dépendants.
- des effets hépatiques : élévation dose-dépendante de la bilirubine plasmatique, des sels biliaires, des transaminases et des gamma-glutamyl transférases.
- des hyperlipidémies avec augmentation du cholestérol total et des LDL.
- En dernier lieu, la ciclosporine est associée à un risque de développement des tumeurs malignes. Il est bien connu que les traitements immunosuppresseurs favorisent le développement de cancers et notamment de lymphomes (liés ou non à une infection par le virus d'Epstein Barr).

#### *b- Tacrolimus :*

En administration par *voie générale*, les effets secondaires du tacrolimus sont similaires à ceux de la ciclosporine. Ils sont dus à ses propriétés vasoconstrictives et à sa néphrotoxicité, ce qui en limite son utilisation.

- La toxicité rénale est caractérisée par une augmentation de la créatininémie, une hyperkaliémie, une hypomagnésémie, une baisse de la filtration glomérulaire et dégénérescence tubulaire. Ces effets seraient dus à une augmentation de la libération d'endothéline et du TGF- $\beta$ 1, qui induirait une fibrose interstitielle. La normalisation des taux de créatinine survient en général en 1 à 14 jours après la diminution des doses ou l'arrêt du tacrolimus.
- À titre indicatif, l'hypertension artérielle a été moins fréquemment rapportée durant la première année de transplantation sous tacrolimus que sous ciclosporine (47).

D'autres effets plus rares sont possibles (48) :

- Système nerveux : céphalée, tremblements, insomnie, paresthésie, vertiges ;
- Tractus gastro-intestinal : diarrhée, nausée, constipation, vomissement, anorexie, augmentation des transaminases ;

- Système cardio-vasculaire : œdèmes périphériques, ascite ;
- Appareil uro-génital : augmentation de l'urée sanguine, infections urinaires et oligurie ;
- Système métabolique : hyperkaliémie, hypokaliémie, hyperlipidémie, hypomagnésémie, hyperglycémie ;
- Système hémolytique : anémie, hyperleucocytose, thrombocytopénie ;
- Autres: prurit, rash, alopecie.

Biologiquement, une augmentation du cholestérol et des triglycérides est assez fréquente. En application topique, le tacrolimus n'est ni phototoxique, ni photo-allergique, ni atrophogénique (49), et il ne provoque pas d'eczéma de contact. Le principal effet secondaire rapporté est un effet irritant : sensation de chaleur, de brûlures ou de picotements, s'e stoppant en général au bout de la 3<sup>e</sup>-6<sup>e</sup> application. Les effets toxiques systémiques sont exceptionnels.

### III – 2. 1.5. Contre-indications

- Hypersensibilité.
- Syndrome tumoral évolutif préexistant.
- Syndrome infectieux.
- Les vaccins vivants.
- L'insuffisance rénale (41).

### III – 2. 1.6. L'utilisation des anticalcineurines dans les MICI :

La ciclosporine et le tacrolimus sont actuellement indiqués dans les colites aiguës graves de RCH en seconde ligne thérapeutique après échec des corticoïdes intraveineux, en alternative avec l'infliximab (50). Ils ne peuvent être tout à fait assimilés à un traitement conventionnel.

La ciclosporine a une grande efficacité à court et moyen terme au cours de la RCH grave corticorésistante et permet d'éviter 80 % des colectomies en urgence. Ce traitement pris isolément s'avérant décevant au bout de quelques mois (ne permettant souvent pas d'éviter la colectomie dans l'année), il a été proposé de l'associer à un analogue des purines et cette stratégie désormais consensuelle est efficace dans plus de 50 % des cas (51). De rares travaux ouverts ont montré que la ciclosporine (ou le tacrolimus) est efficace dans les poussées sévères de MC ou en cas de fistules mais les essais contrôlés ont montré que ce traitement ne diminuait pas le risque de rechute de la MC (52).

En dehors des contre-indications aux IS en général, il faut savoir tenir compte de 3 éléments (souvent perturbés dans cette situation d'urgence) : la fonction rénale, la magnésémie, et la cholestérolémie (53).

- L'insuffisance rénale est une contre indication.
- L'hypomagnésémie < 15 mg/l nécessite un traitement par magnésium IV.
- L'hypocholestérolémie est fréquente (due à l'entéropathie exsudative) et augmente le risque de convulsions sous ciclosporine. Les propositions médicales pour tenter de faire remonter la cholestérolémie varient selon les médecins (non validées) et consistent souvent en une surcharge en beurre voire des perfusions lipidiques.

Par voie veineuse, la posologie initiale recommandée de ciclosporine est désormais de 2 mg/kg/j IV en continu à la seringue électrique sur 24 heures. Cette dose est aussi efficace que la posologie de 4 mg/kg/j. La posologie est ensuite adaptée en fonction des résultats des dosages de ciclosporinémie

Les taux sanguins cibles sont de  $200 \pm 50$  ng/ml. Ce traitement IV dure en général de 3 à 14 jours puis la ciclosporine est administrée *per os*. La surveillance doit être étroite (pression artérielle, créatininémie, bilan hépatique, cholestérol, ciclosporinémie).

Certains se posent la question d'alléger le niveau d'immunosuppression en arrêtant les corticoïdes chez les malades corticorésistants ; cependant à ce jour, l'association de corticoïdes et de ciclosporine est recommandée (51).

Le passage à la voie orale se fait habituellement comme suit 52 : la ciclosporine IV est arrêtée le soir à 20 h. Le lendemain matin, le Néoral®( capsules molles de microémulsion) est débuté à la dose de 5 mg/kg.

La toxicité du schéma thérapeutique de triple immunosuppression étant importante (notamment risque d'infections opportunistes), certains ont recours (les recommandations françaises ne sont pas ici formelles cependant) à des aérosols de pentamidine tous les mois ou au triméthoprime sulfaméthoxazole *per os* (51).

### III – 2. 2. Inhibiteurs du deuxième signal de costimulation :

#### III – 2. 2.1. Les corticoïdes :

Les corticoïdes ont des effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs puissants sur les lymphocytes T, B, les cellules dendritiques et endothéliales. Ils inhibent la synthèse de cytokines en particulier en inhibant la fixation nucléaire des facteurs de transcription AP-1 et NF- $\kappa$ B. Les corticoïdes sont lipophiles et peuvent traverser la membrane cellulaire pour s'associer à des récepteurs intracellulaires. Les complexes corticoïdes-récepteurs activés migrent dans le noyau et se fixent sur des séquences régulatrices de la transcription de gènes, soit pour les inhiber (Junk), soit pour les activer (lipocortine, I- $\kappa$ B).

Les complexes stéroïdes-récepteurs peuvent aussi inhiber certains facteurs de transcription (AP-1). Les conséquences en sont la diminution de synthèse de médiateurs lipidiques (prostaglandines, leucotriènes), de cytokines (IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-11, IL-12, IL-13, TNF $\alpha$ , GM-CSF) et de chimiokines (Rantes, MIP2, CSF...), et l'inhibition de l'adhérence et de l'extravasation leucocytaires. Les corticoïdes peuvent aussi induire la synthèse de PAI-1 et de TGF $\beta$ , et, à forte dose, parfois une apoptose des lymphocytes T, préférentiellement CD4+.

Il faut cependant les utiliser à fortes doses pour obtenir un effet IS et l'activité anti-inflammatoire contribue à l'immunosuppression.

L'adaptation posologique vise à réduire les effets secondaires : ostéoporose, hyperlipidémie, diabète, cataracte, et retard de croissance chez l'enfant.

L'utilisation des corticoïdes dans les MICI a été déjà détaillée dans le chapitre 2.

#### III – 2. 2.2. Les biomédicaments :

Des molécules (anticorps monoclonaux, protéines de fusion) empêchent la liaison de protéines membranaires complémentaires à la surface des cellules présentatrices et des lymphocytes T. C'est le cas des anticorps anti-CD40L, ou de CTLA4-Ig, protéine de fusion issue de l'association du gène de CTLA4 et du fragment Fc d'une IgG1 humaine. C'est l'Abatacept, qui est d'ores et déjà utilisé par voie parentérale dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et du psoriasis.

L'amélioration de ce CTLA4-Ig par substitution de deux acides aminés permet une liaison plus forte aux molécules CD80 et CD86. Il s'agit du Belatacept ou LEA29Y, qui donne des résultats prometteurs dans la prévention du rejet de greffe de rein. Il a montré une efficacité équivalente à celle de la ciclosporine A et semble moins néphrotoxique.

### III – 2. 3. Immunosuppresseurs inhibiteurs des effets de l'IL-2 :

Les inhibiteurs d'action de cytokines bloquent la transduction des signaux intracellulaires induits par la fixation de l'IL-2 sur son récepteur de haute affinité. Il peut s'agir:

- D'anticorps anti-récepteur de l'IL-2.
- Des molécules qui bloquent les signaux intracellulaires de progression du cycle de la phase G1 à la phase S (rapamycine et ses analogues structuraux).

#### III – 2. 3.1. Anticorps anti-récepteur de l'IL-2 :

Ce sont des Anticorps monoclonaux dirigés contre les récepteurs de l'IL-2 présents sur les LT actives. En inhibant ce récepteur, ils s'opposent aux effets de l'IL-2 (41).

Ces anticorps (anti-CD25) sont utilisés en prévention du rejet aigu de greffe d'organe après transplantation rénale allogénique. Ils ont été génétiquement modifiés de façon à être bien tolérés. Ce sont des Immunoglobulines de type chimérique humain/murin de la classe des IgG obtenues par GG.

Parmi les anticorps anti-récepteur de l'IL-2 les plus utilisés, on a :

- Le basiliximab ZENAPAX® (t1/2 = 6j) : est un anticorps chimérique.
- Le daclizumab SIMULECT® (t1/2 > 20j) : il inhibe le récepteur pendant 4 à 6 semaines après son administration. C'est un anticorps humanisé.

Ces deux anticorps non lymphopéniants sont parfaitement bien tolérés.

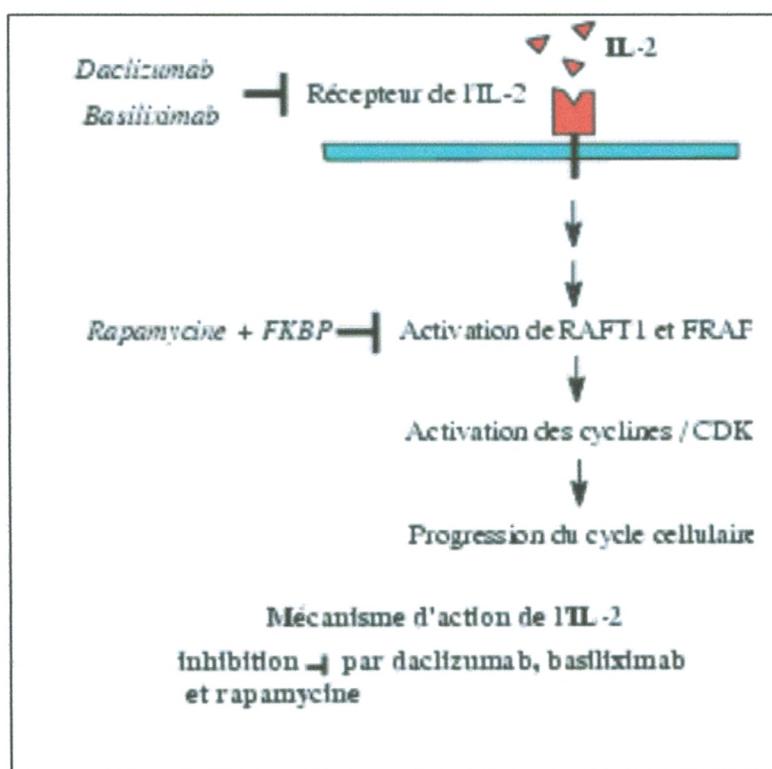


Figure 12: Le mécanisme d'action des inhibiteurs des effets de l'IL-2

### III – 2. 3.2. Inhibiteurs de la transduction :

#### a- structure :

Le sirolimus ou la rapamycine est un macrolide cyclique (trienique) issu d'un micro-organisme tellurique: *Streptomyces hygroscopicus*. Sa structure est similaire à celle du tacrolimus et le sirolimus se fixe aussi sur l'immunophiline FKBP12. En revanche son mode d'action est très différent.

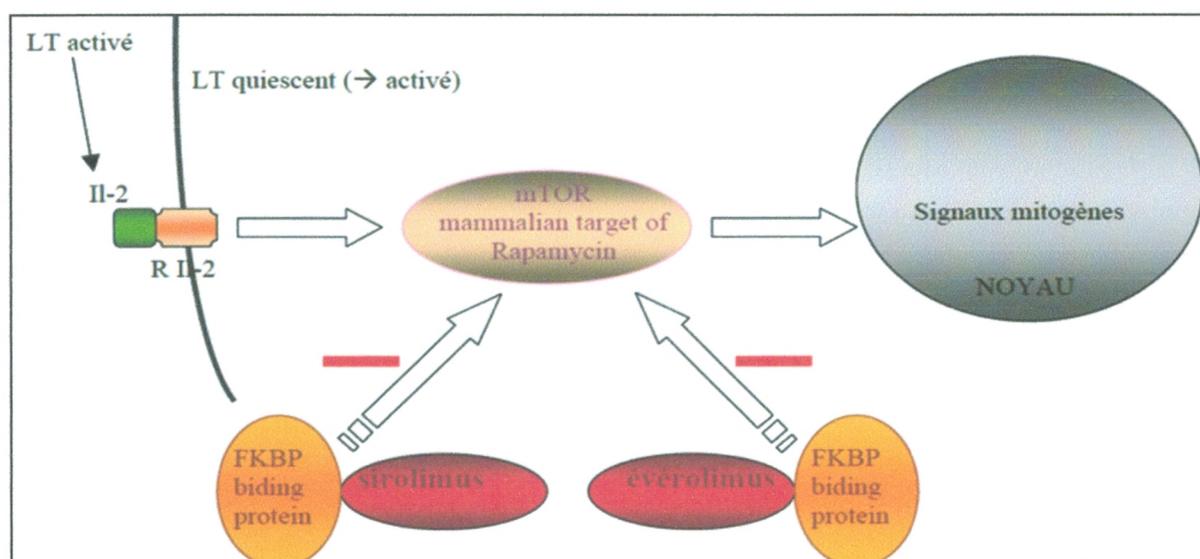
Un dérivé de la rapamycine, l'évérolimus (ou 2-OH-ethylrapamycine) a été développé pour sa meilleure biodisponibilité. C'est une Substance hémi-synthétique, dérivé macrolide.

#### b- Le mécanisme d'action :

Les cibles de la rapamycine et de son dérivé apparaissent être deux kinases, TOR-1 et -2 (Targets Of Rapamycine), associées à la progression G1-S du cycle cellulaire.

Toutes les deux se fixent sur la même protéine que le tacrolimus : FKBP12, mais elles agissent différemment : le complexe rapamycine-FKBP se fixe à la protéine cytoplasmique FRAP maintenant appelée mTOR (mammalian target of rapamycine), qui est différente de la calcineurine.

Elles n'inhibent pas la synthèse d'IL-2 mais l'empêchent d'exercer ses effets au niveau de la cellule cible en inhibant non pas le récepteur de l'IL-2 mais la transduction intra-cellulaire du signal qui en résulte, ce qui supprime l'activation des CDK (cycline- dépendant kinases) et conduit à l'inhibition de la progression du cycle cellulaire (41). Cette inhibition n'est pas spécifique des lymphocytes T car le sirolimus inhibe aussi la prolifération des lymphocytes B, des mastocytes, des cellules musculaires lisses, des fibroblastes et des cellules endothéliales.



**Figure 13:** Le mécanisme d'action des effets prolifératifs induits par l'IL-2

**c- Indications :**

Le sirolimus et l'évérolimus en raison de leurs propriétés antiprolifératives ont aussi une potentielle action anti-néoplasique et pourraient avoir des effets protecteurs vasculaires. Ils sont d'ailleurs utilisés comme principes actifs de stents artériels.

**d- Les effets secondaires :**

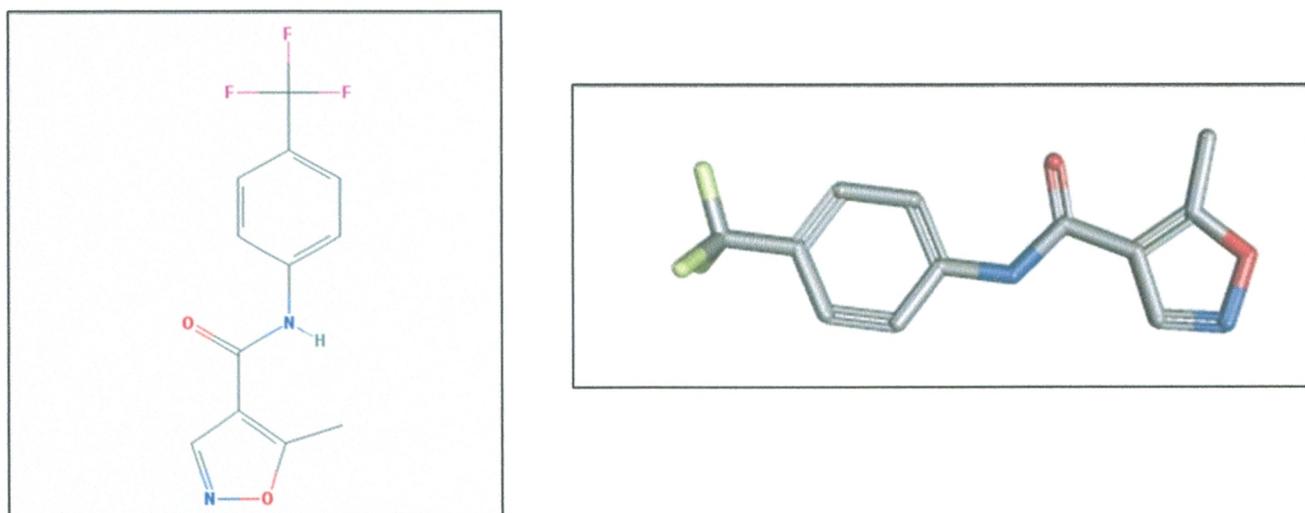
Les principaux effets secondaires de la Rapamicine sont la survenue d'une thrombopénie et d'une hyperlipidémie, sensibles à la réduction de la posologie. D'autres effets secondaires ont été décrits : retard de cicatrisation, protéinurie, ulcérations buccales, acné, pneumonies, hypogonadisme. Les effets secondaires d'Everolimus sont superposables à celles du sirolimus.

### III – 2. 4. Inhibiteurs de synthèse d'acides nucléiques ou antiprolifératifs:

La progression du cycle cellulaire nécessite la synthèse d'acides nucléiques à partir des bases pyrimidiques et/ou puriques. Les inhibiteurs de synthèse d'acides nucléiques (appelés aussi antimétabolites) représentent le quatrième niveau d'action des immunosuppresseurs.

#### III – 2. 4.1. Inhibiteurs des bases pyrimidiques :

Le leflunomide et ses analogues sont des inhibiteurs de la dihydro-orotique acide déshydrogénase (DHODH), enzyme clé de la synthèse *de novo* des pyrimidines. Le leflunomide est une prodrogue qui est transformée après administration en un dérivé qui inhibe non seulement la réponse T, mais aussi la réponse B et la glycosylation de molécules d'adhérence. Le leflunomide est utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère. Mais, malgré des résultats encourageants dans des modèles animaux expérimentaux de greffe d'organe, des essais de phase III de prévention du rejet de greffe de rein n'ont pas conduit à la commercialisation des analogues du leflunomide dans cette indication.



**Figure 14:** Structure de leflunomide (2D à gauche et 3D à droite) 5-méthyl-N-[4-(trifluorométhyl)phényl]isoxazole-4-carboxamide

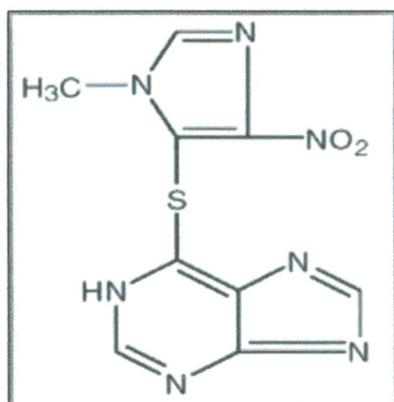
### III – 2. 4.2. Inhibiteurs des bases puriques :

#### a- Azathioprine IMUREL<sup>®</sup> et la 6-mercaptapurine PURINETHOL<sup>®</sup> :

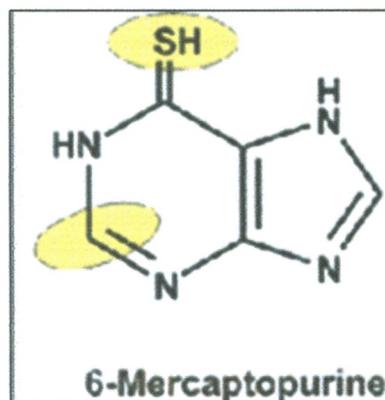
L'azathioprine (AZA) est la première molécule synthétisée (54) en vue d'un traitement immunosuppresseur en transplantation d'organes. C'est un dérivé de la 6-mercaptapurine (6-MP) sur laquelle un radical nitroimidazole a été fixé, ce qui protège la molécule d'une méthylation et d'une oxydation rapide. La molécule d'azathioprine elle-même n'a pas d'activité immunosuppresseive mais ses métabolites libérés par l'action d'enzymes cellulaires sont immunosuppresseurs (55).

Le Purinéthol<sup>®</sup> est un dérivé de l'Imurel<sup>®</sup> (l'azathioprine est transformé en 6-MP dans l'organisme) et l'action des deux médicaments est donc équivalente (mais la dose est différente). On utilise en France plutôt l'Imurel<sup>®</sup>, car le laboratoire qui le commercialise a fait des démarches pour obtenir des autorités de santé, une indication spécifique du produit dans la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, alors que cela n'a pas été fait pour le Purinéthol<sup>®</sup>; ce dernier peut néanmoins être utilisé à la place de l'Imurel<sup>®</sup>. La durée optimale du traitement n'est pas connue mais tous les spécialistes considèrent qu'elle doit être longue (plusieurs années) si le traitement est efficace et bien toléré

- **Structure :**



**Figure 15 :** la structure d'AZA : 6-(1-méthyl-4-nitro-5-imidazolyl)-mercaptapurine.



**Figure 16 :** structure de la 6-MP

- **Mécanisme d'action :**

L'AZA peut être incorporé dans les acides nucléiques et produire des cassures chromosomiques. Il peut aussi interférer avec l'action d'enzymes des voies de la synthèse des purines, la voie *de novo* et la voie de sauvetage. Il inhibe la prolifération des lymphocytes T activés plus que des lymphocytes B activés en induisant une déplétion en adénosine plutôt qu'en guanosine (42).

L'AZA inhibe également certaines fonctions des polynucléaires et des cellules monocytaires et la production de nombreuses prostaglandines par son action sur les enzymes de la cyclo-oxygénase (56).

- **Métabolisme :**

Le métabolisme de l'AZA n'est pas complètement connu. Dans l'organisme, l'AZA est très rapidement transformée en 6-MP, par une réaction non enzymatique faisant intervenir le glutathion, puis la 6-MP, elle-même métabolisée selon 3 voies enzymatiques compétitives (57,58).

- La 1ère voie est sous la dépendance de l'Hypoxanthine guanine phosphoribosyl transférase (HGPRT) intra-cellulaire qui conduit aux 6-thioguanine nucléotides (6-TGN) qui représentent les métabolites actifs de l'AZA. Les 6-TGN s'accumulent dans les érythrocytes où ils séjournent car ces cellules ne synthétisent pas d'acides nucléiques, et servent ainsi de tissu de substitution dans lequel on peut doser les 6-TGN. Il n'existe pas de polymorphisme génétique documenté de cette enzyme. La 6-MP, sous l'action de l'HGPRT, est d'abord convertie en 6-thioinosine monophosphate (6-TIMP) puis en 6-thioxanthosine monophosphate (6-TXMP) puis en 6-thioguanosine monophosphate, puis di- et triphosphates (6-TGMP, 6-TGDP, 6-TGTP respectivement). Ce sont ces derniers métabolites qui sont dosés dans les 6-TGN. Les dérivés TIMP peuvent également être méthylés sous l'action de la TPMT. Ces dérivés Me-TIMP ont également une action immunosuppressive par inhibition de la synthèse de novo des purines (59) car ce sont des inhibiteurs potentiels de la phosphoribosylpyrophosphate amidotransférase (PRPP-AT), enzyme catalysant la première étape de la synthèse de novo des purines.
- La 2ème voie de la Thiopurine S-méthyltransférase (TPMT) qui transforme la 6-MP en dérivé méthylé hépatotoxique, la 6-méthylmercaptapurine (6-MMP). La TPMT est une enzyme cytoplasmique qui catalyse de façon préférentielle la S-méthylation des composés sulphydryls aromatiques et hétérocycliques tels que la 6-MP. La cytotoxicité de l'AZA est influencée par la TPMT ; il existe en effet une relation inverse entre le taux de 6-TGN et l'activité TPMT. Un polymorphisme génétique de la TPMT a été démontré. Dans les tissus humains (érythrocytes, leucocytes, plaquettes, hépatocytes, et cellules rénales), cette enzyme suit une distribution trimodale (59) : 88,6% des sujets ont une activité élevée, 11,1% une activité intermédiaire et, chez 0,3% des sujets, l'activité n'est pas détectée. Un déficit de cette voie enzymatique entraîne une déviation du métabolisme de l'AZA vers la voie HGPRT augmentant ainsi la production des métabolites actifs, les 6-TGN, responsables de la myélotoxicité. Chez les patients présentant un déficit complet de cette activité, l'éviction de l'AZA est théoriquement définitive. Inversement, plus l'activité TPMT est élevée, moins il y a de formation de 6-TGN dérivés cytotoxiques, source d'AZA résistance. Il existe une induction possible de l'activité de la TPMT par l'AZA et par les diurétiques, diminuant de ce fait l'efficacité de l'AZA. L'activité TPMT mesurée sous AZA comprend 2 composants, un niveau basal génétiquement déterminé et un niveau induit par l'AZA. La sulphasalazine, essentiellement, et les salicylés, plus modérément, ont un effet direct inhibiteur sur l'activité TPMT prédisposant ainsi les patients à l'activité cytotoxique des 6-TGN.
- La 3ème voie de la xanthine oxydase (XO) conduit à l'acide 6-thiourique, métabolite inactif éliminé par voie rénale. Cette enzyme est absente dans les leucocytes circulants et présente dans les érythrocytes. Elle est retrouvée en quantité importante dans le foie

et la muqueuse de l'intestin grêle. Il n'existe pas de polymorphisme génétique documenté de cette enzyme. Le déficit en xanthine oxydase reste une anomalie autosomique rare, elle toucherait 2% de la population générale et se traduit par une hypouricémie. La variabilité de transformation de l'AZA par ces 2 dernières voies implique une adaptation individuelle de posologie car elle peut provoquer des troubles toxiques. La combinaison possible d'un déficit concomitant de la xanthine oxydase et de la TPMT pourrait être à l'origine d'une intolérance rapide et sévère à l'AZA ; dans ce cas, une hypouricémie pourrait en être le témoin indirect (61). Une inhibition de son activité par l'allopurinol a été décrite rendant nécessaire la diminution des doses d'AZA des 2/3 ou des 3/4 de la façon à ne pas dévier le métabolisme de l'AZA vers les composés cytotoxiques (6-TGN).

#### • Indications

L'AZA est indiqué dans :

- La prévention de rejet de greffe associé aux corticoïdes ou autres immunosuppresseurs.
- Les maladies Auto-Immunes : traitement du lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde sévère, hépatite chronique active, purpura thrombopénique idiopathique, anémie hémolytique acquise auto-immune, dermatomyosite, polymyosite, périartérite noueuse, pemphigus vulgaire, maladie de Crohn et rectocolite hémorragique.

Il est indiqué dans les formes sévères de ces maladies, chez les patients intolérants aux corticoïdes ou corticodépendants ou dont la réponse thérapeutique est insuffisante en dépit de fortes doses de corticoïdes (corticorésistance).

Au cours de la maladie de Crohn, les indications sont nombreuses dès le diagnostic : poussée inaugurale corticorequérante, atteinte gastro-duodénale, étendue de l'intestin grêle, anopérinéale complexe (62, 63). D'après les données épidémiologiques (64, 25), 2/3 au moins des patients correspondent à ces indications dès le début de la maladie et devraient ainsi recevoir des thiopurines dans la première année après le diagnostic.

Ce n'est pas encore le cas en France : en 2004-2005, dans la cohorte CESAME, la prévalence de 2/3 de patients recevant ou ayant reçu des thiopurines n'était atteint que 5-6 ans après le diagnostic. Ce relatif « retard dans les pratiques » explique sans doute en partie le fait que la probabilité pour un patient de subir une résection intestinale dans les premières années de la maladie est encore inchangée, du fait d'une mise en oeuvre trop tardive des thiopurines [30]. Plus tard dans la maladie de Crohn, les thiopurines sont indiquées en cas de cortico-résistance et cortico-dépendance, et en cas de rechute précoce.

Enfin, la prévention de la rechute post-chirurgicale chez les patients multiopérés ou ayant eu une résection intestinale longue et la prévention de rechute de lésions ano-périnéales sévères fait l'objet d'un consensus parmi les experts (65, 66, 67).

Au cours de la RCH, les indications des thiopurines sont plus limitées, car une proportion importante des patients ont une maladie contrôlée par les 5-ASA. En plus des traditionnelles situations de corticorésistance et corticodépendance, les indications sont l'absence de contrôle de la maladie par les 5-ASA, et le relais de la ciclosporine ou des corticoïdes intraveineux après colite aiguë grave (50).

#### • Contre-indications et précautions d'utilisation :

Comme avec tous les immunosuppresseurs, les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués : fièvre jaune, rougeole, oreillons, rubéole, tuberculose (BCG), varicelle. En revanche, les vaccins inactivés, comme celui de la grippe, peuvent être pratiqués.

L'association avec l'allopurinol (Zyloric<sup>®</sup>) est possible mais doit être très prudente car elle augmente le risque d'effets secondaires (68).

Les études de toxicologie chez l'animal ont conclu à un risque pour le fœtus, dans certaines espèces, ce qui justifie la recommandation de ne pas administrer le traitement en cas de grossesse. Toutefois, des études menées chez l'homme ou la femme n'ont pas montré d'augmentation significative du risque de malformation du fœtus ou d'autres complications de la grossesse par rapport au risque naturel. Aussi, si le traitement est indispensable pour contrôler la maladie, on peut envisager qu'il soit poursuivi au moment de la conception (chez l'homme et chez la femme) et tout au long de la grossesse. L'attitude à adopter vis-à-vis du traitement doit donc être discutée au cas par cas avec le spécialiste, en cas de désir de grossesse. La décision met en balance les risques théoriques (liés aux données chez l'animal) et ceux de la maladie intestinale elle-même. Par précaution, l'allaitement n'est pas recommandé.

De même, les thiopurines sont contre-indiquées en cas de cancer évolutif et de SIDA avéré. Un déficit complet en TPMT (par mutation homozygote codant pour un gène défaillant) est observé chez 3 patients sur 1000 et expose à une toxicité médullaire précoce et grave. Certains experts parviennent néanmoins à traiter les patients avec des doses très faibles de thiopurines.

En cas de déficit partiel en TPMT (mutation hétérozygote, 10% de la population environ), les thiopurines doivent être débutées à demi-dose.

En cas d'infection chronique virale B ou C, la réplication virale doit être monitorée tant que dure le traitement par thiopurines. Un effet aggravant des thiopurines (réplication virale accrue ou effet rebond), pouvant justifier de modifier l'attitude thérapeutique vis-à-vis de l'hépatite, est possible, mais sans atteindre habituellement l'effet délétère plus marqué des anti-TNF qui justifient eux un cotraitement anti-viral systématique de l'hépatite B par exemple (69).

En cas d'antécédent personnel de cancer guéri, il faut évaluer individuellement le rapport bénéfice/risque; la prudence est d'attendre si possible 5 ans après guérison du cancer avant de débuter les thiopurines (les transplantés d'organe recevant des thiopurines sont à risque accru de récurrence du cancer (70).

Les sujets blancs à peau claire, surtout s'ils ont eu des coups de soleil dans l'enfance, doivent être avertis de leur risque individuel de cancer cutané et de la nécessité absolue de se protéger du soleil sous traitement, car les thiopurines majorent la toxicité, donc l'effet carcinogène des rayons ultraviolets sur la peau (71). L'expérience des transplantés montre que les sujets de plus de 70 ans mis sous immunosuppresseurs conventionnels révèlent souvent cliniquement un cancer qui existait mais était latent au moment de la mise sous thiopurines. (72).

#### • Effets attendus :

Environ 40% des patients vont obtenir une rémission stable sans corticoïdes, avec un délai médian d'action de 3 mois (73). Les bons répondeurs aux thiopurines ont sous traitement un faible risque annuel de rechute de la maladie (74), ce qui est un avantage des thiopurines par rapport aux anti-TNF, qui posent plus ou moins le problème de la perte d'efficacité par

immunisation (75). Le taux de rechute après 4 ans d'efficacité des thiopurines peut être estimé à 5% par an environ tant que le traitement est poursuivi (74).

• **Effets indésirables :**

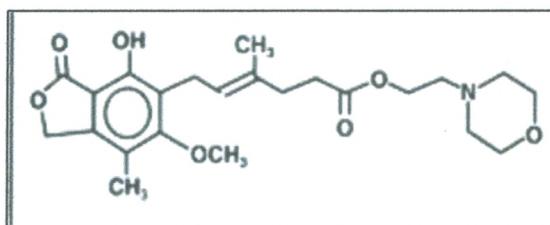
- Myélosuppression (leucopénie, thrombocytopénie, anémie),
- Manifestations d'intolérance d'origine allergique (fièvre, éruption cutanée, etc )
- Infections (bactérienne, virale),
- Hépatotoxicité (cytolyse, cholestase, HNR),
- Alopécie,
- Pancréatite,
- Troubles gastro-intestinaux (Nausées, vomissements, Diarrhées) donc à prendre pendant les repas,
- Augmentation du développement de cancer (cutané, de col utérus), lymphomes, néoplasie,
- L'Imurel® et le Purinethol® n'ont pas d'effet connu sur la fertilité, chez l'homme et chez la femme. Ils ne modifient pas la qualité du sperme (68). Compte tenu de la sévérité de certains des effets secondaires, même s'ils sont très rares, les indications du traitement doivent être posées par un spécialiste averti. Le patient doit être bien informé des risques du traitement et des contraintes qu'il impose (67)

**b- Mycophénolate mofétil CELLCEPT®:**

• **Structure :**

Le mycophénolate mofétil (MMF) est un dérivé d'hémisynthèse (ester) de l'acide mycophénolique ou MPA (naturel) initialement isolé du genre *Penicillium*. (41) et (42).

C'est une prodrogue qui après son administration par voie orale subit un hydrolyse hépatique pour se transformer en acide mycophénolique.



**Figure 17 :** la structure de mycophénolate mofétil..

Il bloque sélectivement la voie de synthèse *de novo* des bases puriques qui est l'unique voie de production des bases puriques des LT activés. Les autres cellules, pouvant utiliser la voie de recyclage, ne seront pas touchées car il a une action sélective sur les  $L_T$  donc un meilleur profil de tolérance (41).

Le mycophénolate mofétil s'est avéré inefficace dans les MICI dans un essai contrôlé (76,77).

• **Mécanisme d'action :**

Le MMF est un inhibiteur de IMP DH (l'inosine monophosphate déshydrogénase), enzyme responsable de la transformation de l'IMP en xanthosine monophosphate, précurseur des dérivés de la guanosine.

Cela entraîne aussi une diminution de la synthèse de GMP, dont la concentration intracellulaire chute. De même la concentration de ses métabolites : GTP, dGTP. Ces molécules sont normalement nécessaires à la synthèse d'ARN et d'ADN.

Le MMF est particulièrement actif au niveau des L<sub>B</sub> et L<sub>T</sub> dont il inhibe la prolifération, ce qui entraîne l'inhibition de la synthèse d'Anticorps (41).

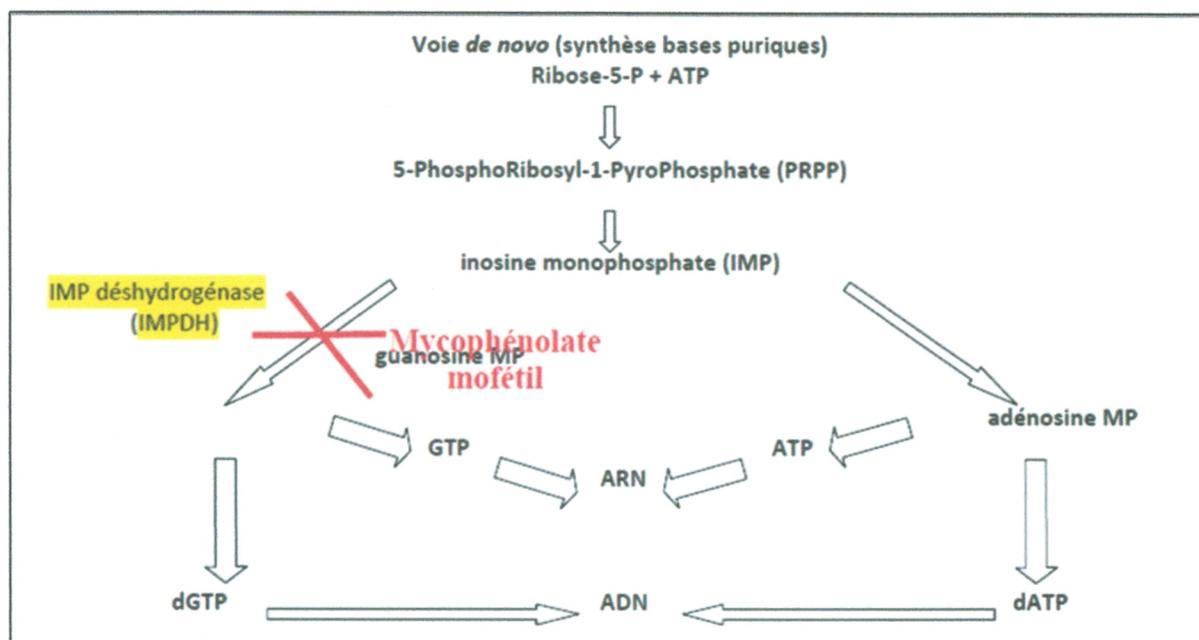


Figure 18 : mécanisme d'action de Mycophénolate mofétil

• **Indications :**

- Prévention de rejet de Greffes rénales, hépatiques et Cardiaques.
- En association avec les corticoïdes, la Ciclosporine et le Tacrolimus.

• **Effets indésirables :**

Le MMF présente une bonne tolérance à cause de ciblage selectif des lymphocytes.

Parmi ses effets secondaires, on a :

- Effets digestifs : diarrhée, douleurs abdominales (le plus souvent transitoires) ce qui oblige parfois de diminuer les posologies (risque de concentration inefficace)
- Risque infectieux : infections urinaires, candidoses.
- Tératogène chez l'animal.
- Quelques neutropénies ont été rapportées, pour cette raison, la surveillance hématologique n'est pas obligatoire (41).

• **Nouvelle formulation pour minimiser les effets digestifs :**

Mycophénolate de Na MYFORITC<sup>®</sup> comprimés gastro résistants :

- Libération au niveau du duodenum.
- Diminution des effets digestifs (41).

### III – 2. 4. 3. Antifoliques (Le méthotrexate):

#### a-Structure :

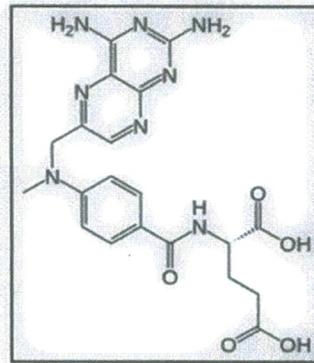


Figure 19 : la structure de méthotrexate

#### b- Mécanisme d'action :

Les antifoliques inhibent la synthèse de la dihydrofolate réductase (DHFR) qui régule la synthèse de l'ADN. Le méthotrexate est un antagoniste de l'acide folique et un puissant antiprolifératif T et B. Il a une action anti-inflammatoire en inhibant la production de cytokines (IL-1) et le métabolisme de l'acide arachidonique. D'autre part, en plus de son action antifolique, le méthotrexate semble inhiber la synthèse des purines et induire une apoptose des lymphocytes activés (42).

#### c- Indications :

- Le méthotrexate est utilisé par voie intraveineuse dans les greffes de cellules souches hématopoïétiques.
- À faible dose, le méthotrexate a donné des résultats encourageants dans la polyarthrite rhumatoïde et le psoriasis.
- Au cours de la maladie de Crohn, le consensus européen retient comme indications potentielles du méthotrexate, les situations de corticorésistance et de corticodépendance et les rechutes précoces après corticothérapie, mais dans toutes ces situations, après échec ou complications des thiopurines (que l'on préfère en général en première intention du fait de leur prise orale et de leur absence d'effet tératogène) (62) (65).
- L'efficacité du méthotrexate n'est pas encore validée au cours de la RCUH (essai METEOR du GETAID en cours). L'utilisation du méthotrexate au cours de la RCUH n'est donc pas recommandée à jour.

**d- Contre-indications et précautions d'emploi :**

- Grossesse : Le méthotrexate est tératogène de façon suspensive et réversible. Son usage est incompatible avec la conception de l'homme et de la femme, obligeant à une contraception stricte à maintenir 3 mois après l'arrêt du médicament chez la femme et 5 mois chez l'homme .
- Le méthotrexate ne doit pas être utilisé en cas d'hépatopathie chronique fibrosante sous-jacente avérée. Si l'hépatopathie est possible (obèses, alcooliques), elle doit être infirmée (échographie, fibrotest, fiboscan, voire PBH) avant mise sous méthotrexate.
- Les insuffisances rénales et respiratoires sévères sont également des contre-indications.
- Les vaccins vivants ne doivent pas être utilisés comme pour les thiopurines.

**e- Modalités d'utilisation et contre-indications :**

Avant le début du traitement, le patient doit être informé en détails en insistant particulièrement sur le caractère impératif de la contraception. Le méthotrexate doit être administré initialement à la dose de 25 mg/semaine par voie sous-cutanée profonde ou intramusculaire, la biodisponibilité du produit par voie orale étant faible et très aléatoire. Après trois mois, il est possible de passer à la dose de 15 mg/semaine, mais pour garder le patient en rémission prolongée stable, il est souvent nécessaire de revenir temporairement ou définitivement à la dose de 25 mg/ semaine. Il faut une supplémentation en folates à distance de l'injection (5 mg d'acide folique un seul jour suffisent). Il est impératif de connaître les interactions médicamenteuses qui peuvent toutes majorer la toxicité hématologique du méthotrexate. L'association du triméthoprime, de l'aspirine et de la phénylbutazone est contre-indiquée; les AINS et les pénicillines sont déconseillés.

La surveillance biologique peut être calquée sur celle des thiopurines, en y ajoutant périodiquement un contrôle de la créatininémie : en effet, d'une part le méthotrexate peut être néphrotoxique; inversement, une insuffisance rénale d'une autre cause peut majorer la toxicité hématologique du méthotrexate.

**f- Effets indésirables :**

Une réaction d'intolérance clinique dans les heures qui suivent l'injection de méthotrexate est fréquente, dès le début du traitement ou retardée. Elle associe diversement une sensation d'ébriété, des céphalées, des nausées, une fatigue. Elles conduisent certains patients à faire leur injection le week-end et à utiliser une prémédication par dompéridone, paracétamol, comme pour l'interféron. Au pire, ces « contrecoups » cliniques de l'injection peuvent conduire à l'arrêt du traitement.

- Le méthotrexate peut être myélotoxique tout au long de son utilisation.
- Les pneumonies interstitielles immuno-allergiques sont spécifiques du méthotrexate. Leur incidence atteint jusqu'à 3 pour 100 patients années dans certaines séries. Le signe d'appel est la toux, plus ou moins associée à une fièvre modérée et une dyspnée.

- Toute toux prolongée sous méthotrexate qui ne s'inscrit pas dans un contexte étiologique intercurrent évident nécessite un avis spécialisé.
  
- La toxicité hépatique est habituellement annoncée par une cytolyse. Si le méthotrexate est poursuivi, elle peut aboutir à une fibrose voire une cirrhose. Néanmoins, en l'absence de toute anomalie biologique hépatique et de facteur de risque d'hépatopathie, il n'est plus proposé par les rhumatologues, qui utilisent le méthotrexate beaucoup plus que nous à des doses voisines, de faire une PBH pour une dose cumulée de 3-5 g (soit 3 à 5 ans d'utilisation). Le fibrotest apparaît comme un examen de substitution très intéressant pour vérifier l'intégrité hépatique dans ce contexte (JFPD 2008).

### III – 2. 5. Alkylants :

Les agents alkylants sont d'origine synthétique et sont produits par synthèse organique. Se sont des dérivés des moutardes à l'azote qui se fixent par leur radical alcoyl sur l'ADN et agissent en créant des liaisons (ponts) entre 2 brins d'ADN ou au sein du même brin. Ces liaisons empêchent la transcription et la réplication de l'ADN et aboutissent à l'arrêt primitif de la division cellulaire (bloquage de cycle cellulaire en phase G2). Il existe un système de réparation de l'ADN qui s'oppose à l'action des alkylants mais l'efficacité de ce système est diminuée dans les cellules à renouvellement rapide comme les lymphocytes activés.

Le cyclophosphamide ENDOXAN® est un dérivé de la mechloramine avec un phosphamide cyclique. Pour être actif, il doit être transformé par le cytochrome P450 hépatique en métabolites actifs (4-kétocyclophosphamide et carboxyphosphamide) éliminés par voie urinaire. Son action antiproliférative touche non seulement les lymphocytes T mais aussi les lymphocytes B et la production d'anticorps, ce qui explique son utilisation dans les maladies auto-immunes et les vascularites.

La leucopénie est l'effet secondaire le plus évident et est utilisée en pratique clinique pour adapter la posologie. D'autres effets secondaires peuvent s'observer : intolérance digestive, alopecie, aménorrhée et cystite hémorragique (42).

### III – 2. 6. Anticorps lymphopéniants :

La réponse immunitaire étant orchestrée par les lymphocytes T, une façon drastique mais extrêmement efficace de bloquer cette réponse est de détruire et/ou d'inhiber les lymphocytes T sanguins par des anticorps anti-lymphocytes. Ces anticorps peuvent être polyclonaux, produits chez le lapin le cheval (on parle d'Anti-Thymocytes Globulines ou ATG) ou monoclonaux produits chez la souris (OKT3, alemtuzumab).

#### III – 2. 6.1. Anti-thymocytes globulines ou ATG :

Les ATG présentent deux périodes d'intolérance :

- La première, survenant dans les 72 premières heures, correspond à la «lympholyse» et/ou activation lymphocytaire non spécifique avec libération de cytokines (TNF $\alpha$ ) et se traduit par une fièvre généralement bien supportée et parfois une urticaire.
- La seconde survient entre le 7<sup>e</sup> et le 11<sup>e</sup> jour, associe une fièvre élevée supérieure à 39°C, parfois mal supportée, une urticaire fixe, des arthralgies, une protéinurie et une hypocomplémentémie. Elle correspond à la maladie sérique due à une immunisation contre les protéines hétérologues animales et elle impose une interruption du traitement et éventuellement un bolus de corticoïdes d'action rapide. Elle s'observe rarement lorsque la durée du traitement est inférieure à 5 jours (42).

#### III – 2. 6.2. Alemtuzumab :

L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal anti-CD52 qui entraîne une déplétion lymphocytaire massive. Il a été utilisé dans de nombreux essais thérapeutiques et a montré une efficacité comparable à celle des ATG dans la prévention du rejet aigu cellulaire de greffe d'organe mais n'a pas actuellement d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication. Il est fréquemment utilisé en greffe de cellules souches hématopoïétiques.

#### III – 2. 6.3. Rituximab :

Le rituximab est un anticorps humanisé anti-CD20 qui entraîne une déplétion massive des lymphocytes B. Utilisé essentiellement dans le traitement des lymphomes non hodgkiniens et des syndromes lymphoprolifératifs post-transplantation CD20+, il est aussi prescrit dans le traitement des rejets aigus humoraux en association avec les échanges plasmatiques et les immunoglobulines intra-veineuses et dans le traitement de certaines formes résistantes de maladies auto-immunes (lupus systémique, myasthénie, pemphigus, purpura thrombopénique idiopathique). Il importe de vérifier l'efficacité du rituximab sur le nombre de lymphocytes B sanguins CD19+ qui reste souvent inférieur à 5/mm<sup>3</sup> pendant plusieurs mois après l'arrêt du traitement (42).

#### III – 2. 6.4. Muromonab CD3 ORTHOCLONE OKT3®:

L'Antigène CD3 est constitué de protéines membranaires qui interviennent dans la transduction du signal aux lymphocytes T. Le Muromonab CD3 (ORTHOCLONE OKT3®) est un anticorps murin. Sa liaison à l'antigène CD3 des lymphocytes, après une stimulation transitoire et libération de diverses cytokines, inhibe l'activité des LT et diminue les réactions de rejet des greffes rénales, cardiaques et hépatiques. Il est indiqué en cas de menace de rejet aigu. On peut avoir formation d'Anticorps anti-muromonab et si elle est importante cela exclut sa réutilisation ultérieure. Par ailleurs il peut entraîner des réactions générales : Fièvre, frissons, Vomissement, diarrhées, Hypotension, collapsus, œdème pulmonaire grave.

## **DEUXIEME PARTIE : ETUDE CLINIQUE**

- **Chapitre I** : Objectifs
- **Chapitre II** : Matériels et méthodes
- **Chapitre III** : Bilan préthérapeutique
- **Chapitre VI** : Modalités
- **Chapitre V** : Résultats
- **Chapitre VI** : Analyse
- **Chapitre VII** : Discussion

# Chapitre I

## Objectifs

## Chapitre I – Objectifs

Tandis que le traitement immunosuppresseur dans les MICI est un des traitements les plus efficaces, leur toxicité et leurs effets secondaires ont émergé comme le principal facteur limitant pour aller jusqu'au bout du traitement.

Une meilleure compréhension de ces effets secondaires et de leur gestion de la part du patient, du médecin et du pharmacien va conduire vers de meilleurs résultats cliniques.

L'objectif de notre travail est de :

- Recenser les effets secondaires des immunosuppresseurs ;
- Comparer les résultats avec la littérature ;
- Trouver s'il y'a corrélation entre effets secondaires, sexe, l'âge et la durée du traitement,
- Gérer ces effets secondaires ;
- La prise en charge de ces effets secondaires, améliorer la tolérance et la réponse au traitement.

# Chapitre II

## Matériels et méthodes

## Chapitre II - Matériels et méthodes

### II-1. Conduite générale de l'étude:

Une série de 30 patients (12 hommes et 18 femmes) porteurs de MC et de RCUH ont été traités avec l'Azathioprine (Imurel®) en conformité avec la directive actuelle pour le traitement des immunosuppresseurs.

Les enquêteurs étaient libres d'adapter le traitement à certains de leurs patients selon leur situation clinique. Les doses ont été respectées de 2-2,5 mg/Kg/jour. La thérapeutique a été suivie tout au long de la durée du traitement. Les effets secondaires ont été notés à chaque visite. Les enquêteurs ont posé des questions ouvertes pour rechercher les effets indésirables.

L'analyse a défini le nombre d'événements indésirables. Tous les patients ayant reçu Imurel ont été retenus pour l'intention de traitement de l'analyse.

L'étude s'est déroulée dans le service d'Hépatogastroentérologie du CHU de Tlemcen, entre Octobre 2012 et Mai 2013. Les dossiers des patients atteints de MICI ayant été traités par l'Azathioprine, ont été analysés de manière rétrospective et prospective. Les patients ont été convoqués régulièrement au service de Gastro-entérologie pour remplir la fiche d'exploitation. (Annexe 4)

### II-2. Les critères d'inclusion et d'exclusion:

- On a inclus tous les patients atteints de la MC ou de la RCUH et qui ont été traités par Imurel quelle que soit la durée de ce traitement.
- On a exclu de l'étude 3 dossiers non exploitables.

### II-3. Contraintes:

- La durée du traitement courte pour une étude d'aussi grande importance.
- Trois dossiers non exploitables.
- Difficulté des malades d'expression à propos des symptômes manifestés à cause du traitement.

**Chapitre III**  
**Bilan préthérapeutique**  
**et précautions d'emploi**

## Chapitre III -Bilan préthérapeutique et précautions d'emploi

### III-1. Bilan préthérapeutique:

La prescription d'un traitement immunosuppresseur (corticoïdes, thiopurines, méthotrexate, anti-TNF, ciclosporine,...) impose, aujourd'hui, de réaliser un bilan préthérapeutique pour limiter les risques infectieux (consensus ECCO). Certaines particularités devront s'appliquer en fonction de l'immunosuppresseur choisi.

#### \* Le cas de l'Azathioprine (Imurel®) :

Le patient doit être informé par écrit et par entretien spécifique des enjeux du traitement. Il faut faire un inventaire de départ d'éventuelles verrues et condylomes et de la fréquence d'éventuelles poussées d'herpès pour pouvoir apprécier secondairement l'éventuel facteur aggravant des thiopurines (78). Le bilan biologique comporte une évaluation des fonctions rénales et un bilan hépatique de référence, et des sérologies du VIH, du virus B et du virus C (79).

#### 1. À l'interrogatoire, rechercher :

- Antécédents d'infections :
  - Bactériennes (spécialement urinaires)
  - Fongiques
  - virales : VHB, VHC, varicelle-zona, herpes simplex
- Un risque de tuberculose latente ou active :
  - Date de la dernière vaccination
  - Contact avec des patients tuberculeux
  - Pays d'origine ou séjours prolongés dans un pays endémique pour la tuberculose
  - Antécédents de traitement de tuberculose latente ou active
- Séjour ou voyage en zone tropicale ou dans des régions d'infections endémiques
- Antécédent de lupus
- Grossesse évolutive
- Néoplasie récente (80).

#### 2. À l'examen physique :

Ne pas ignorer des signes cliniques mineurs qui peuvent avoir des conséquences chez des patients immunodéprimés :

- signes locaux ou généraux d'infection (gingivite, candidose orale ou vaginale, intertrigo, ...)
- foyers infectieux : dentaire, urinaire, cutané, ORL

#### 3. Le bilan pré-Imurel :

Idéalement, réaliser ce bilan dès le diagnostic des MICI pour connaître le statut immunitaire des patients et identifier les risques avant la mise en route d'un traitement immunosuppresseur :

De façon systématique, il faut demander une :

- NFS avec numération des neutrophiles, lymphocytes et éosinophiles
- CRP, bilan hépatique, électrophorèse des protéines sériques
- créatinine et ionogramme sanguin
- sérologies VZV, EBV
- sérologies VHB (Ag HBs, Ac HBs et HBc, ADN viral si AgHBs+), VHC et HIV
- béta-HCG, si femme
- IDR 5UI (tubertest) ou test interféron-gamma selon recommandation AFSSAPS

#### 4. Organiser :

- Consultation gynécologique : frottis cervical (éliminer HPV et dysplasie)
- Bilan dermatologique (rechercher mélanome ou autre, ...) (80).

#### 5. Contrôler et mettre à jour les vaccinations +++ :

Lorsqu'un traitement immunosuppresseur est envisagé, il est nécessaire de faire un point sur les vaccinations (au moyen du carnet de vaccination s'il est disponible) et de prévoir une mise à jour au moins deux semaines, au mieux trois à quatre semaines, avant le début du traitement. Il faut éventuellement prévoir de revacciner si besoin après le traitement (81).

Les vaccins vivants (ROR, Rougeole, Oreillons, Rubéole, Rotavirus, Varicelle, Fièvre, jaune, BCG, Zona, Polio oral) sont contre-indiqués pendant toute la durée du traitement immunosuppresseur pour éviter notamment le risque de réversion de l'atténuation du virus ou de la bactérie (82). Ils peuvent être réalisés 3 semaines avant le début d'Imurel ou il est recommandé d'attendre au moins 3 mois après la fin d'un traitement immunosuppresseur (81).

Les vaccins inactivés ou vaccins recombinants (Grippe, Polio injectable, Hépatite B, Hépatite A, méningocoque, pneumocoque, Rage, HPV) sont sans risque. Il n'y a pas de risque avec ce type de vaccin de réversion de l'atténuation du virus ou de la bactérie (82).

Les vaccins recommandés lors de la prescription de l'Azathioprine sont :

- Vaccin VZV si sérologie négative ou absence de varicelle
- Vaccin HPV (Human papilloma Virus) si jeune fille adolescente
- Vaccin influenzae (vaccin trivalent inactif) tous les ans
- Vaccin pneumococcique tous les 3 à 5 ans
- Vaccin hépatite B si non-fait et sérologie négative
- Vaccin contre la grippe saisonnière et A (H1N1) tous les ans (80).

### III– 2. Précautions particulières :

- L'association d'Azathioprine à l'allopurinol augmente les risques de toxicité, notamment hématologique.
- Il en est de même avec les 5-ASA à forte dose (80).

# Chapitre IV

## Modalités

## Chapitre IV – Modalités

La dose usuelle efficace d'azathioprine (AZA) est de 2-2,5 mg/kg/jour en une prise vespérale; celle de la 6-mercaptopurine (6-MP) est de 1 à 1,5 mg/kg/jour avec un facteur de conversion AZA  $\square$  6-MP de 0,55.

Commencer le traitement à dose thérapeutique d'emblée ou à doses progressives est laissé au libre choix des prescripteurs (83). Le début progressif est susceptible de différer le moment du début d'efficacité des thiopurines, lui-même déjà en médiane de 3 mois (84). Il est néanmoins à conseiller en cas de déficit partiel en TPMT, de leuco-neutropénie de base, de traitement par 5-ASA associé ou d'absence de connaissance du statut TPMT (probabilité de 10% de déficit partiel).

La surveillance biologique des 2 premiers mois comporte :

- une NFS-plaquettes hebdomadaire pendant 4 semaines, puis mensuelle jusqu'à stabilisation de la dose, puis trimestrielle indéfiniment.
- Le bilan hépatique (ALAT-GGT-Phosphatases alcalines) est prescrit selon le même schéma ou une fois sur 2 les 8 premières semaines (79).
- La lipasémie ne doit être dosée qu'en cas de douleurs abdominales inhabituelles (HAS).

# Chapitre V

## Résultats

## Chapitre V – Résultats

### V-1. Données épidémiologiques globales :

#### V-1.1. Prévalence et l'incidence des MICI

En Algérie, la prévalence et l'incidence des MICI ne cessent d'augmenter, depuis les années 70, au détriment de la tuberculose intestinale.

Les statistiques hospitalières font état d'une progression croissante de la MC, plus fréquemment rencontrée, actuellement, que la colite ulcéreuse.

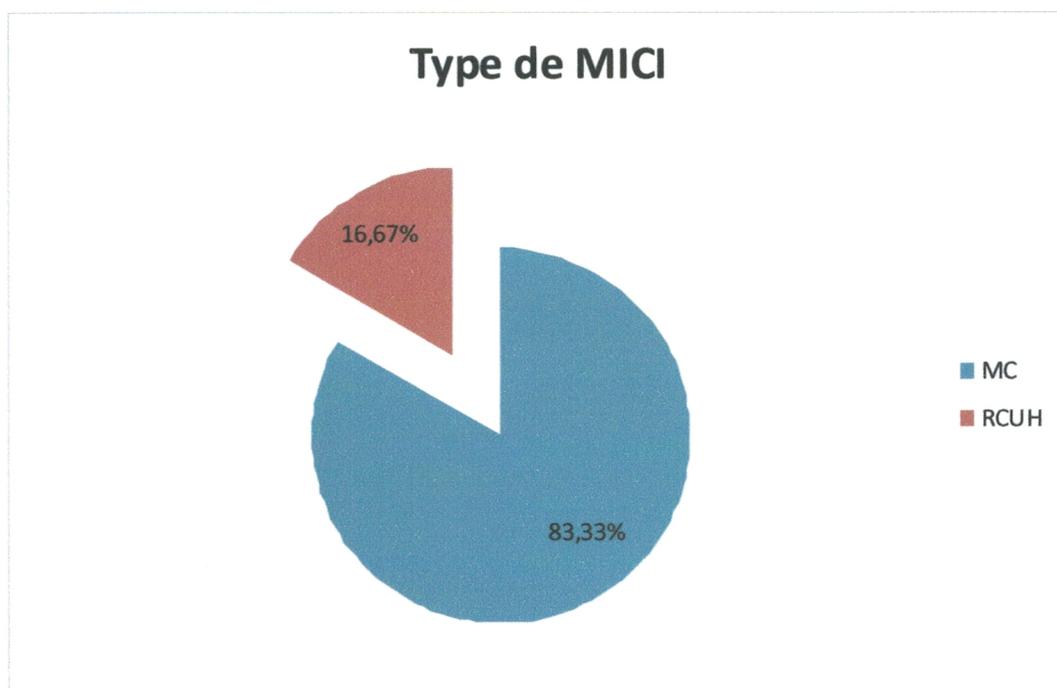
L'incidence, évaluée sur la période 2003–2006, a été estimée, en moyenne, à  $1,49.10^5$ /an et une prévalence de  $22,35.10^5$  dans la région d'Alger. Ces résultats traduisent une incidence et une prévalence faible (85).

### V-1.2.Type de MICI :

Dans notre série, on remarque une prédominance de la MC par rapport à la RCUH avec un pourcentage de 83% contre 17% (Figure 20).

**Tableau 4** : la répartition des patients en fonction de type de MICI.

Type de MICI	Nombre de malades	% de malades
MC	25	83,33
RCUH	5	16,67



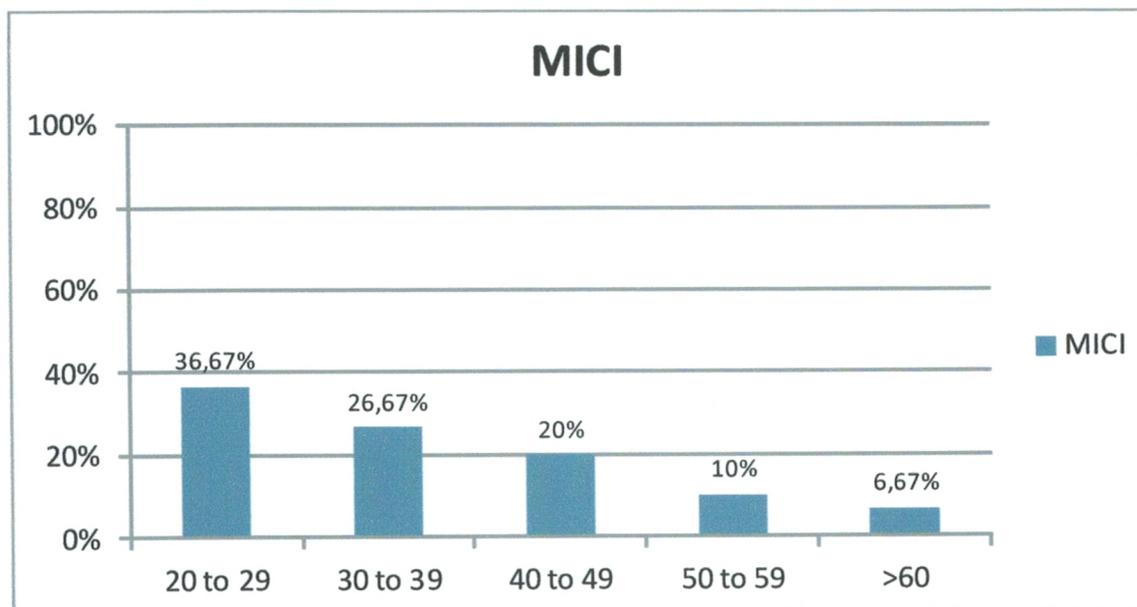
**Figure 20** : la répartition des patients en fonction de type de MICI.

**V-1.3. L'âge :**

La moyenne d'âge de nos malades était de 36,3 +/- 12 ans avec des extrêmes allant de 22 à 66 ans ; et un pic de fréquence entre 20 et 29 ans (Figure 21).

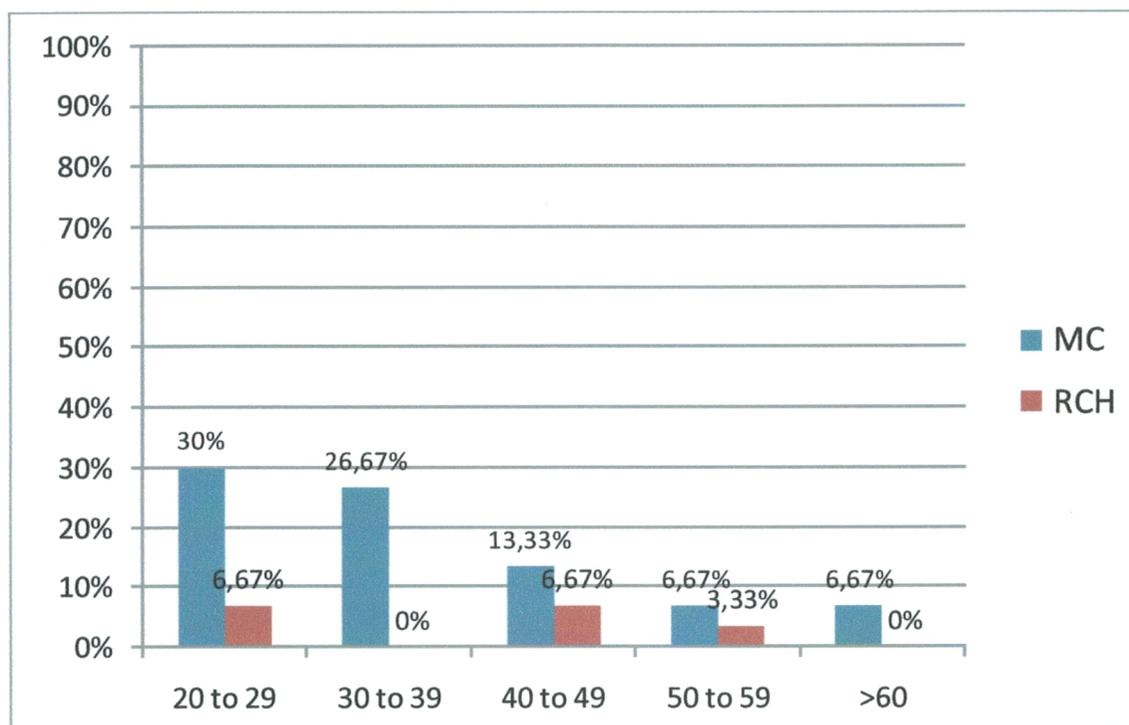
**Tableau 5 :** la répartition des MICI en fonction de tranches d'âge.

Tranches d'âge	N de malades MC	N de malades RCH	Total
20-29	9	2	11
30-39	8	0	8
40-49	4	2	6
50-59	2	1	3
> 60	2	0	2
<b>Total</b>	<b>25</b>	<b>5</b>	<b>30</b>



**Figure 21 :** la répartition des MICI en fonction de tranches d'âges.

On observe une prédominance de la tranche des jeunes des MICI. On constate qu'au fur et à mesure qu'on avance dans l'âge, le pourcentage de MICI diminue que ce soit pour la MC ou pour la RCUH (Figure 22).



**Figure 22:** la répartition en fonction de tranches d'âges et de type de MICI.

**V-1.4. Le sexe :**

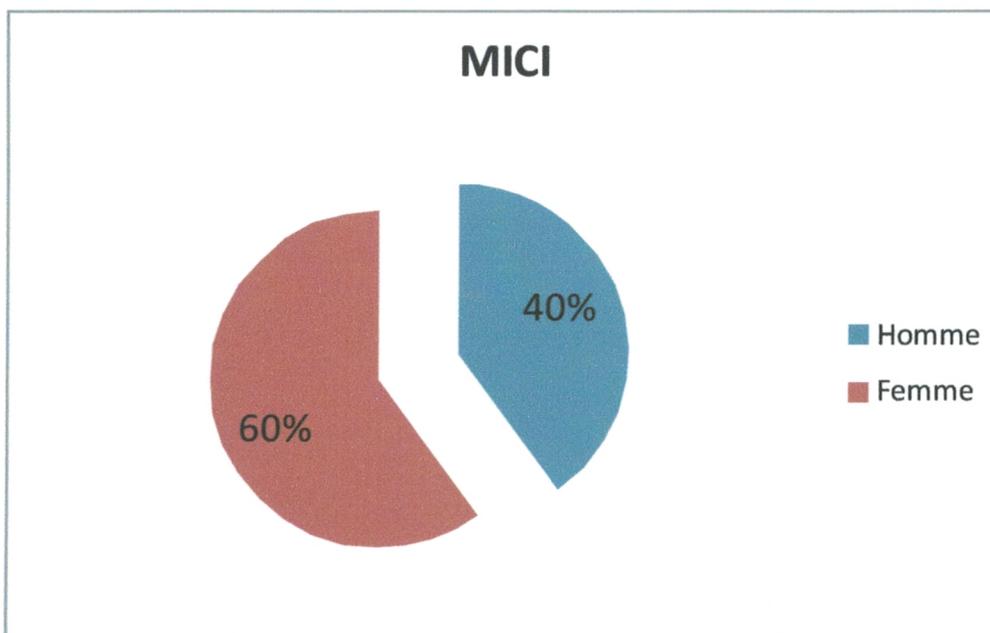
On note que les MICI dans notre série sont réparties comme suit :

- 18 femmes, soit 60 %
- 12 hommes, soit 40 %
- Un sexe-ratio de 0,66 (12 H/18F).

Dans notre série, les MICI sont présents chez les hommes et les femmes. Une prédominance non significative est pour les femmes. (Figure 23)

**Tableau 6 :** Répartition des patients selon le sexe.

Sexe	Nombre de malades	%
Homme	12	40
Femme	18	60
Total	30	100



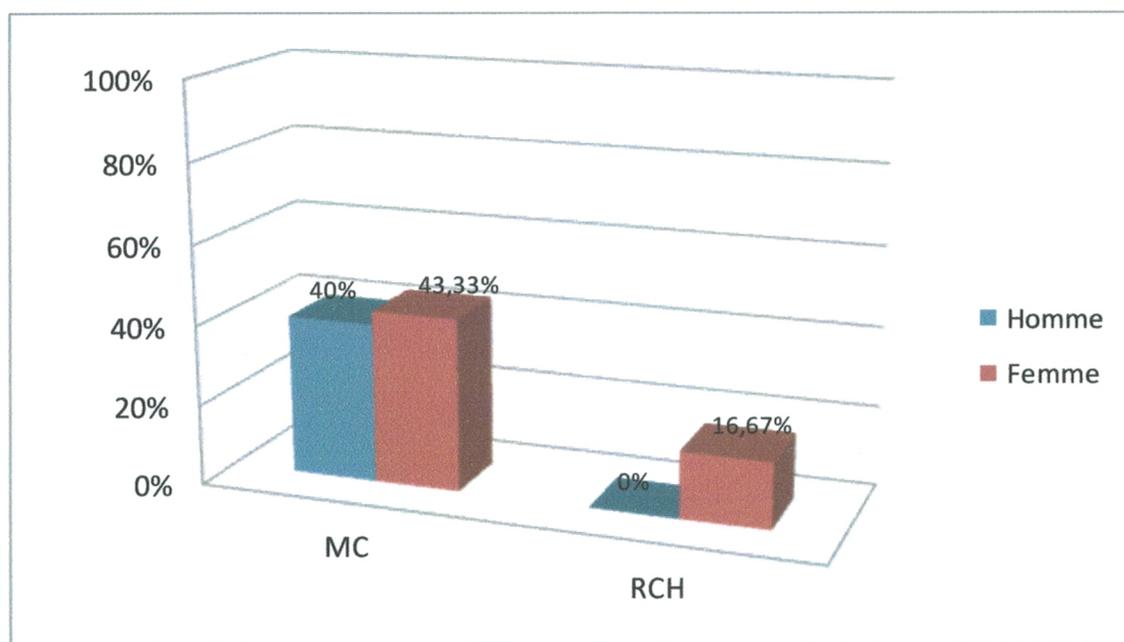
**Figure 23 :** la répartition des patients en fonction du sexe.

Une prédominance féminine est notée dans les deux entités RCH et Crohn (qui n'est pas statistiquement significative dans la MC). (Figure 24)

- Dans la MC, un sexe-ratio est approximativement égal à 1.
- Mais dans la RCUH de notre série, il n'y a pas d'hommes donc on ne peut conclure.

**Tableau 7 : Répartition des MICI selon le sexe**

Type de MICI	N de patients Hommes	N de patients Femmes	Total
MC	12	13	25
RCH	0	5	5
<b>Total</b>	12	18	30



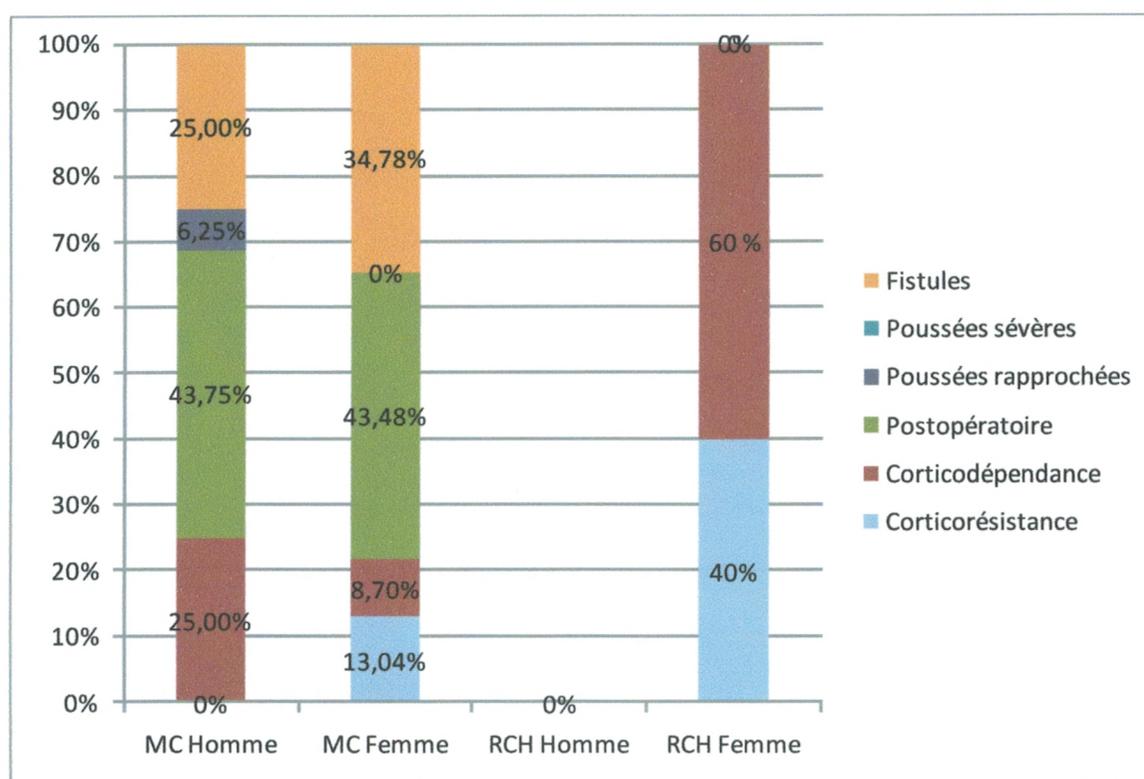
**Figure 24 : Répartition des MICI selon le sexe.**

### V-2. Les indications d'Imurel en fonction de type de MICI et du sexe :

Dans notre série, les indications d'Imurel sont de plus en plus en post-opératoire pour la MC suivies de fistules. Par contre, dans la RCUH, les principales indications restent la corticodépendance à 60% et la corticorésistance à 40% des cas. (Figure 25)

**Tableau 8 :** Les indications des MICI en fonction du sexe et de type de MICI.

Les indications	MC	MC	RCH	RCH	Total
	Homme	Femme	Homme	Femme	
Corticorésistance	0	3	0	2	5
Corticodépendance	4	2	0	3	9
Postopératoire	6	9	0	0	15
Poussées rapprochées	1	0	0	0	1
Poussées graves	0	0	0	0	0
Fistules	4	8	-	-	12



**Figure 25 :** Les indications d'Imurel en fonction du sexe et de type de MICI.

### V-3. Les effets secondaires d’Imurel et leur gestion:

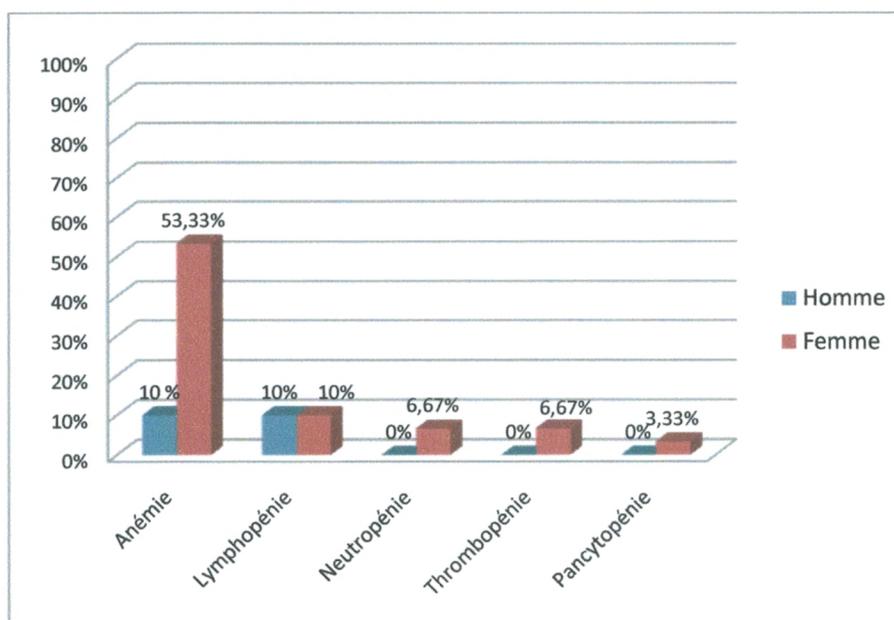
#### V-3. 1. Les manifestations hématologiques :

##### V-3. 1.1. En fonction du sexe :

Dans notre série, Les anémies sont très fréquentes chez les femmes dans plus de la moitié des cas.

De même, la survenue des lymphopénies est équivalente dans les deux sexes et elles sont estimées au 1/10<sup>ème</sup> de l’échantillon.

Les autres manifestations hématologiques sont représentées par les femmes. (Figure 26)

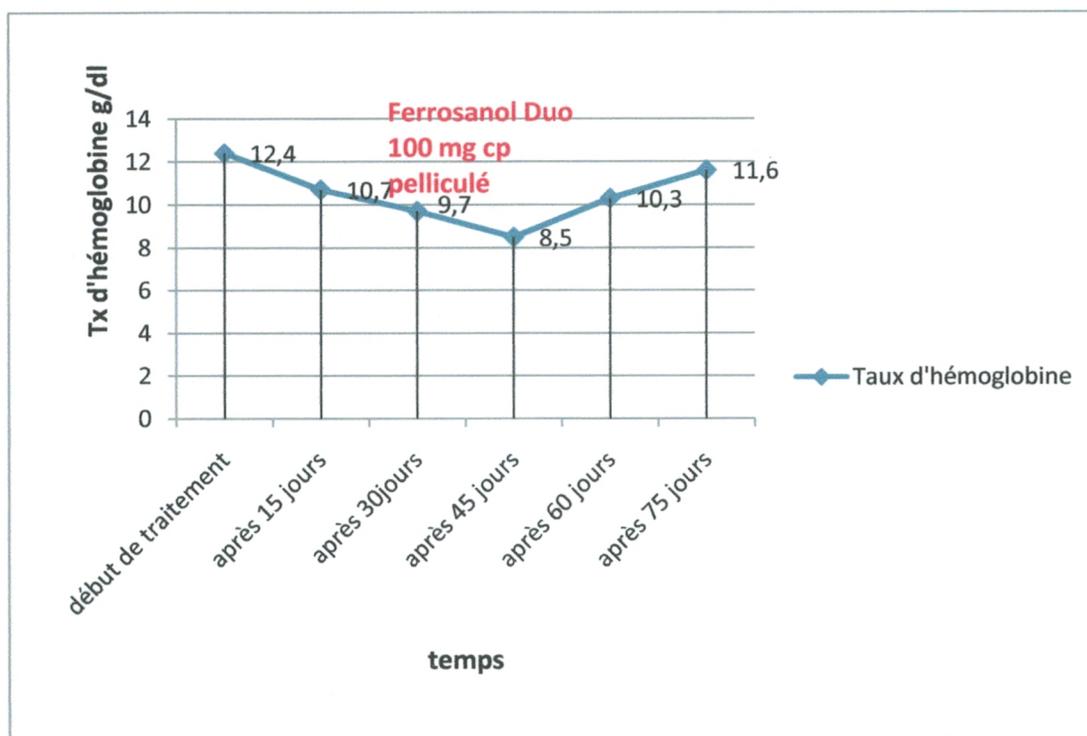


**Figure 26 :** Les manifestations hématologiques causées par Imurel en fonction du sexe

**V-3. 1.2. Etude d'un cas :**

La figure 27 représente l'évolution du taux d'hémoglobine en fonction du temps chez une patiente atteinte de la MC, traitée par Imurel et qui a fait une anémie précoce dès l'introduction du traitement.

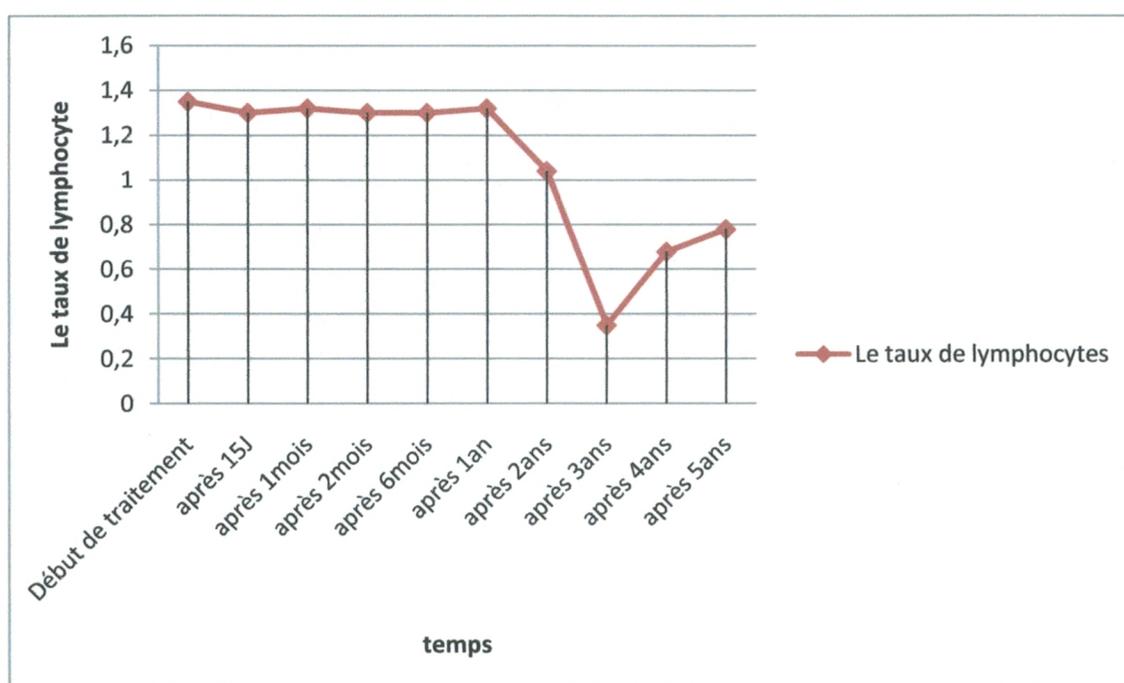
On remarque que l'anémie survient dans les deux semaines qui suivent le début du traitement pour atteindre son maximum après 45 jours, mais elle se corrige après la prise du Ferrosanol Duo cp. (Figure 27)



**Figure 27 :** Variation du taux d'hémoglobine en fonction du temps chez une patiente sous Imurel

La figure 28 représente l'évolution du taux des lymphocytes en fonction du temps chez un patient atteint de MC, traité par Imurel et qui a fait une thrombopénie sévère mais tardive après le début traitement.

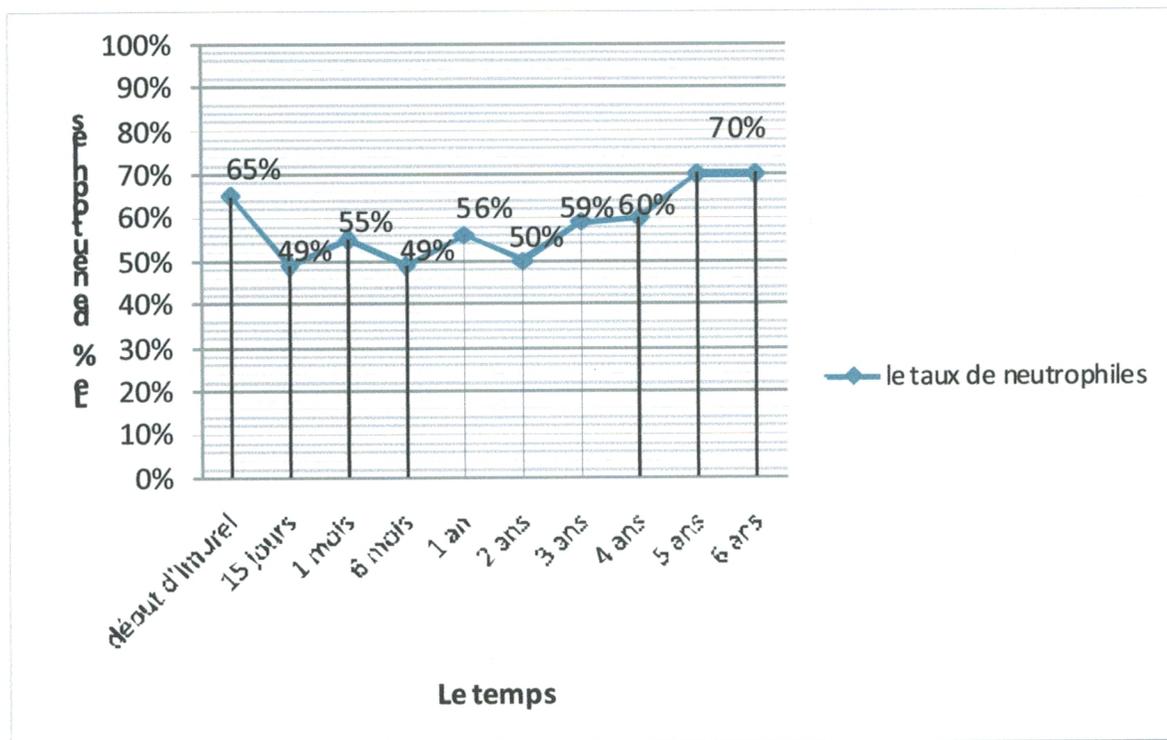
On remarque que la diminution du taux des lymphocytes est tardive, après 1 an de début du traitement. (Figure 28)



**Figure 28 :** Variation du taux de lymphocytes en fonction du temps chez un patient sous Imurel

La figure 29 représente l'évolution du taux des neutrophiles en fonction du temps chez une patiente atteinte de la RCUH, traitée par Imurel et qui a fait une neutropénie précoce dès le début du traitement.

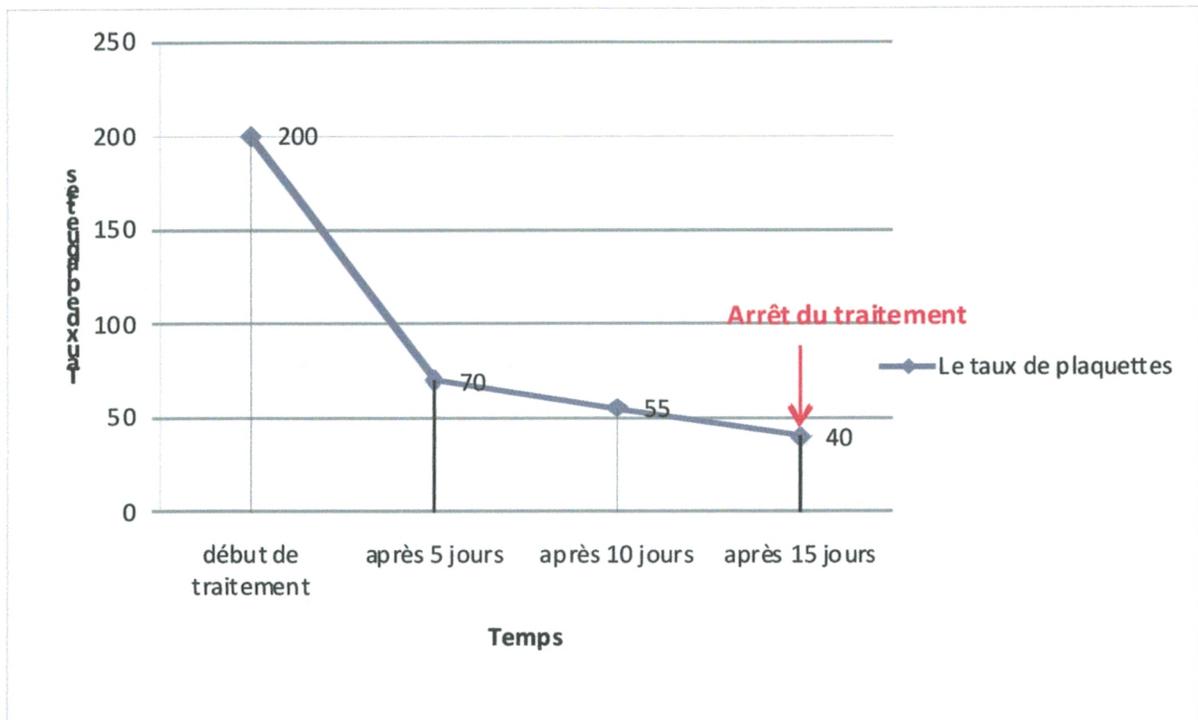
On observe une diminution dans les deux premières semaines puis une évolution en fluctuation. Leur taux se stabilise au bout de 3 ans



**Figure 29 :** Variation du taux des neutrophiles en fonction du temps chez une patiente sous Imurel

La figure 30 représente les variations du taux des plaquettes en fonction du temps chez une patiente atteinte de MC et qui a fait une thrombopénie sévère et précoce dès l'introduction d'Imurel.

Les plaquettes diminuent dans la première semaine, elles atteignent un chiffre diminué de 4/5ème après 15 jours seulement.

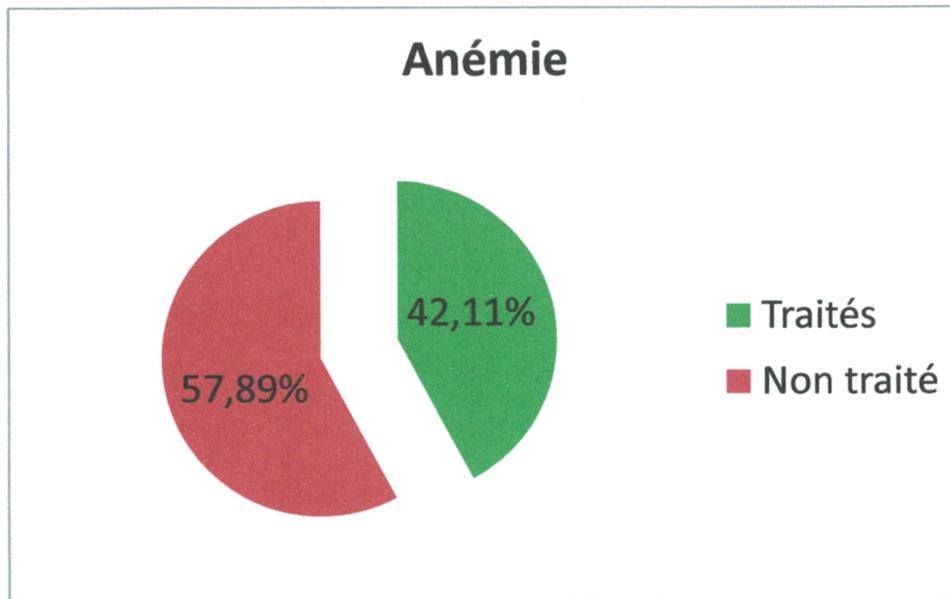


**Figure 30 :** Variation du taux de plaquettes en fonction du temps chez une patiente sous Imurel

### V-3. 1.3. La gestion des manifestations hématologiques :

#### a. Gestion de l'anémie :

On remarque qu'un peu moins de la moitié des cas d'anémie ont nécessité un traitement (figure 31).



**Figure 31** : la gestion de l'anémie résultante d'un traitement par l'Imurel.

Le traitement de l'anémie est le suivant :

- Substitution en fer : Ferrosanol Cp 1 Cp/j pendant 2 mois.
- Transfusion de culot globulaire en fonction du taux de l'hématocrite.
- Utilisation de l'EPO qui est une glycoprotéine principalement synthétisé par le rein en réponse de l'hypoxie tissulaire à une dose de 40.000UI en sous-cutanée hebdomadaire Jusqu'à atteindre la dose cible d'Hb (10 à 12g/dl).

**b. Gestion des autres manifestations hématologiques :****-Leuco-neutropénie :**

- ▶ Taux de leucocytes  $< 500/\text{mm}^3$  à

⇒ Arrêt temporaire de l'Imurel ®

Administration du Neupogène 300µg injection en sous-cutanée pendant 5 jours puis reprise des immunosuppresseurs d'INF après l'écoulement des 5 jours d'injections du Neupogène.

**-Thrombopénie :**

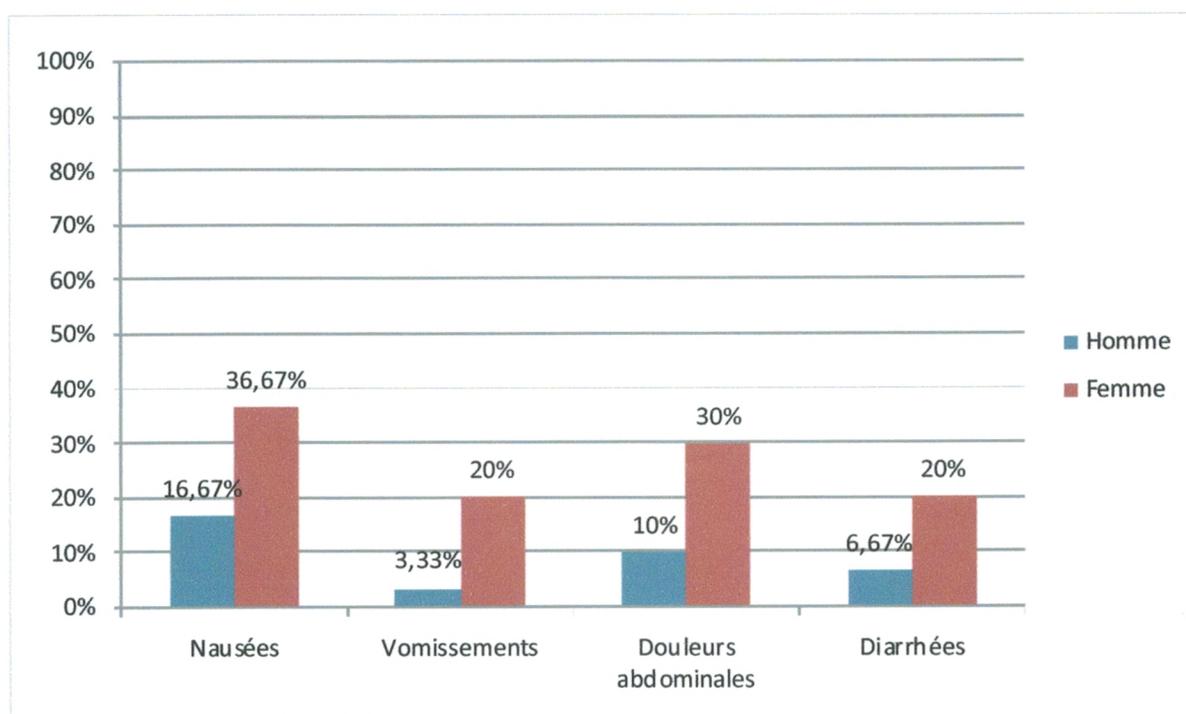
- ▶ En raison de l'effet myélo-suppressif des immunosuppresseurs
- ▶ Réduction des doses de l'Imurel voire arrêt prématuré (si plaquettes  $< 100\,000/\text{mm}^3$ )

### V-3. 2. Les troubles digestifs :

#### V-3. 2.1. En fonction du sexe :

On remarque que :

- Les nausées sont plus fréquentes chez les femmes au double par rapport aux hommes.
- Les vomissements sont plus significatifs chez les femmes à 20% entre 3,33%..
- Les douleurs abdominales sont représentées par le triple chez les femmes par rapport aux hommes à 1/3 des cas.
- Les diarrhées sont plus fréquentes chez les femmes. (Figure 32)

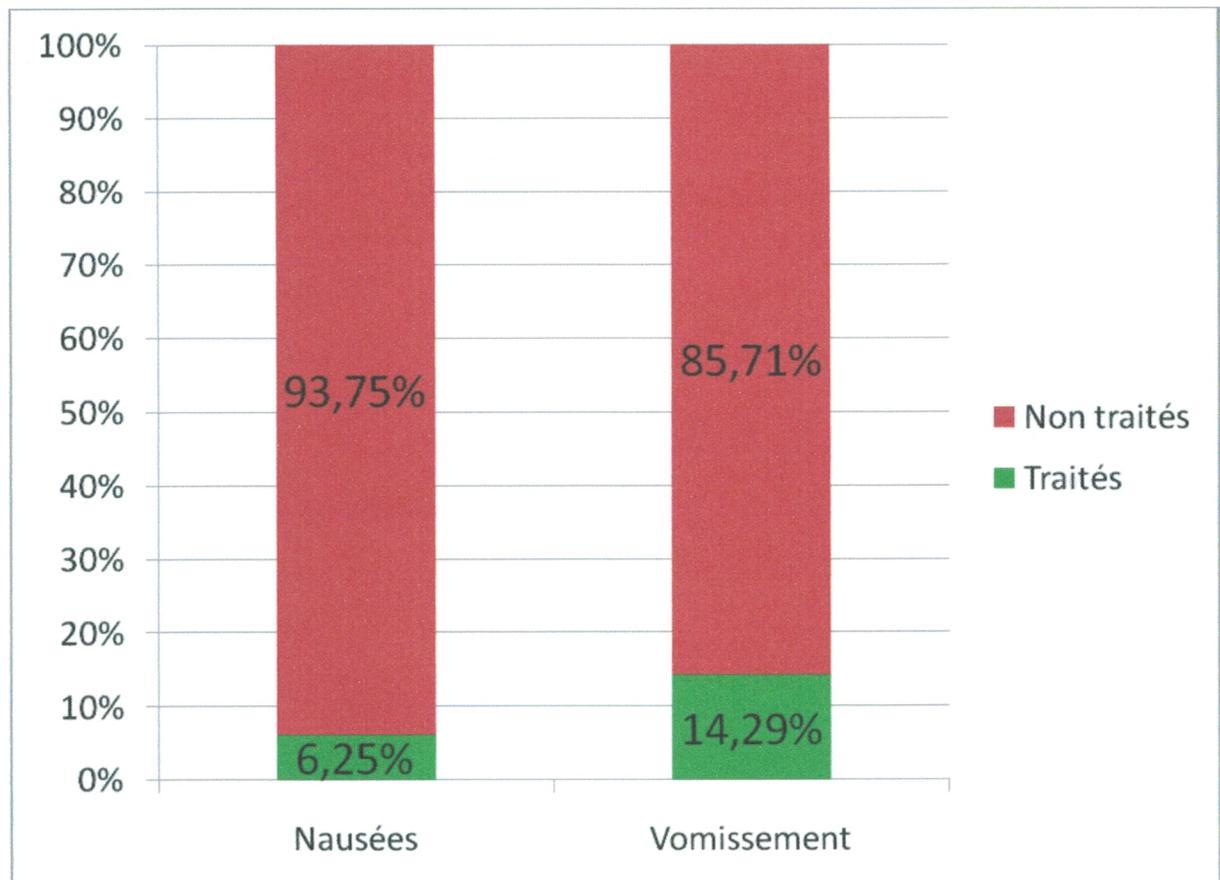


**Figure 32 :** Les troubles digestifs causés par Imurel en fonction du sexe.

### V-3. 2.2. La gestion des troubles digestifs :

#### a- Gestion des nausées et des vomissements :

Les troubles digestifs de type de nausées, vomissements ne nécessitent généralement pas de traitement. (Figure 33)



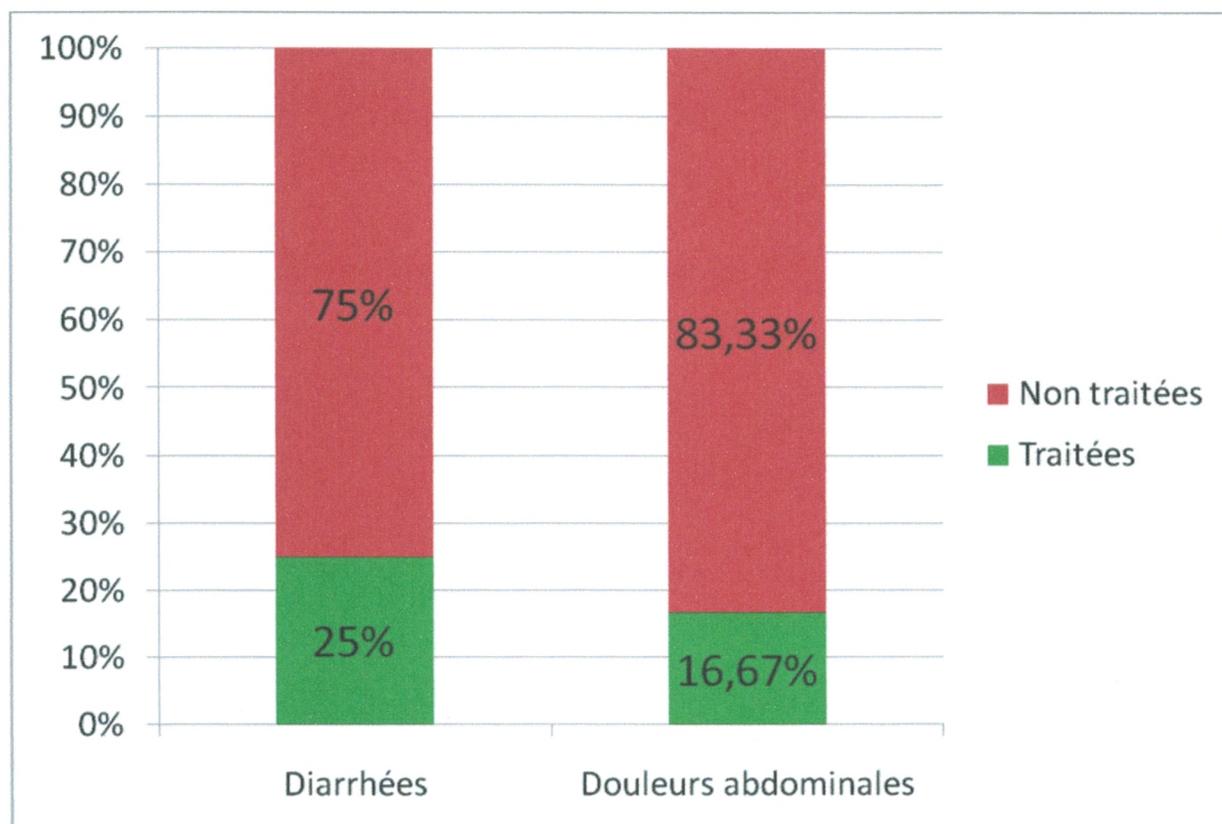
**Figure 33** : la gestion des nausées et des vomissements

résultants d'un traitement par l'Imurel.

- ▶ **Si Nausées/Vomissements graves:** => Métoprolamide cp 10mg  
PRIMPERAN®, Dompéridone 10mg cp MOTILIUM® pendant une  
bonne durée de temps.

### b. Gestion des diarrhées et douleurs abdominales :

Les diarrhées et les douleurs abdominales sont habituellement transitoires et ne nécessitant aucun traitement sauf dans 25% de diarrhées et 17% de douleurs abdominales.



**Figure 34 :** la gestion des diarrhées et des douleurs abdominales

Résultantes d'un traitement par l'Imurel.

Les intolérances digestives au début du traitement régressent généralement spontanément. Cependant dans certains cas, ils ont nécessité un fractionnement de prise ou une diminution de la dose.

Le traitement en cas de :

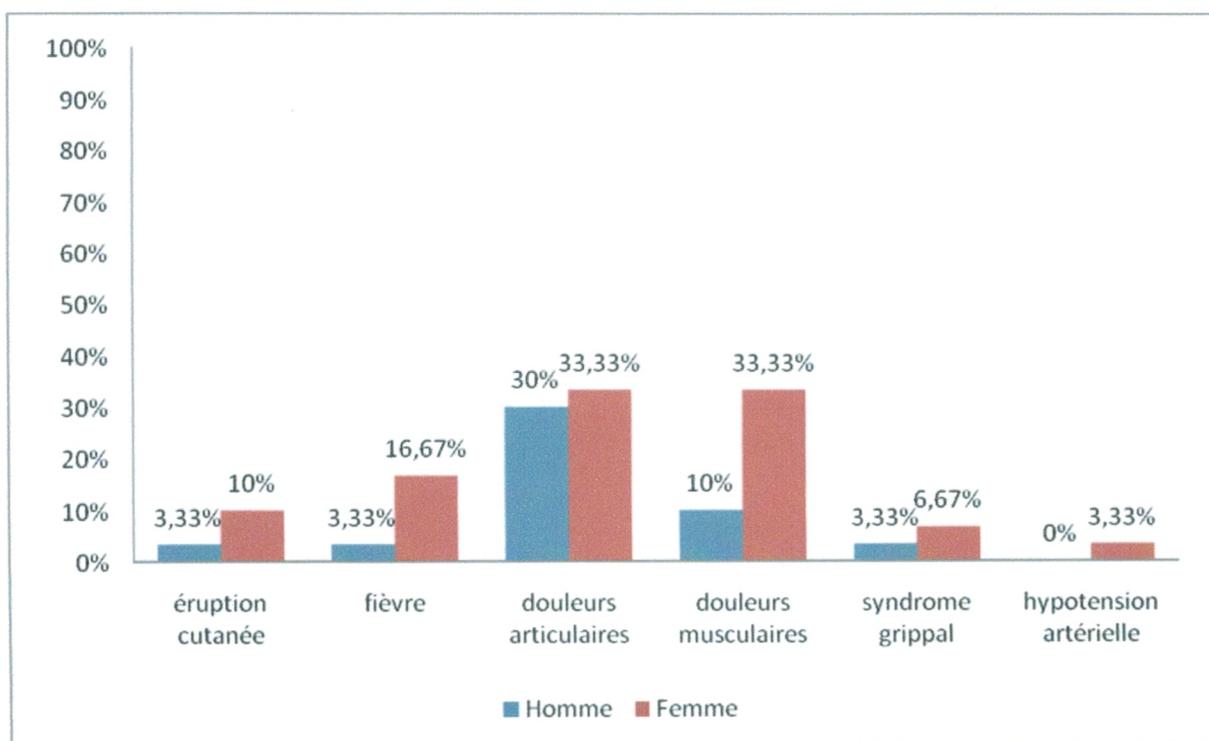
- ▶ **Dyspepsie/Douleurs abdominales sévères:** => IPP Oméprazole gél 20 mg LOMAC®, Phloroglucinol 80mg cp SPASFON-LYOC® .
- ▶ **Diarrhées sévères :** => Lopéramide cp 2 mg IMODIUM®, pansements digestifs (SMECTA®, BEDELIX®).

### V-3.3. Les manifestations allergiques :

#### V-3.3.1. En fonction du sexe :

On constate que :

- L'éruption cutanée et la fièvre sont nettement l'apanage des femmes.
- Les douleurs articulaires sont aussi présentes chez les deux sexes à un taux quand même significatif représenté au 1/3.
- Les douleurs musculaires sont plus fréquentes chez les femmes au triple. Elles sont présentes dans 1/3 des cas.
- Le syndrome grippal est minime. (Figure 35)

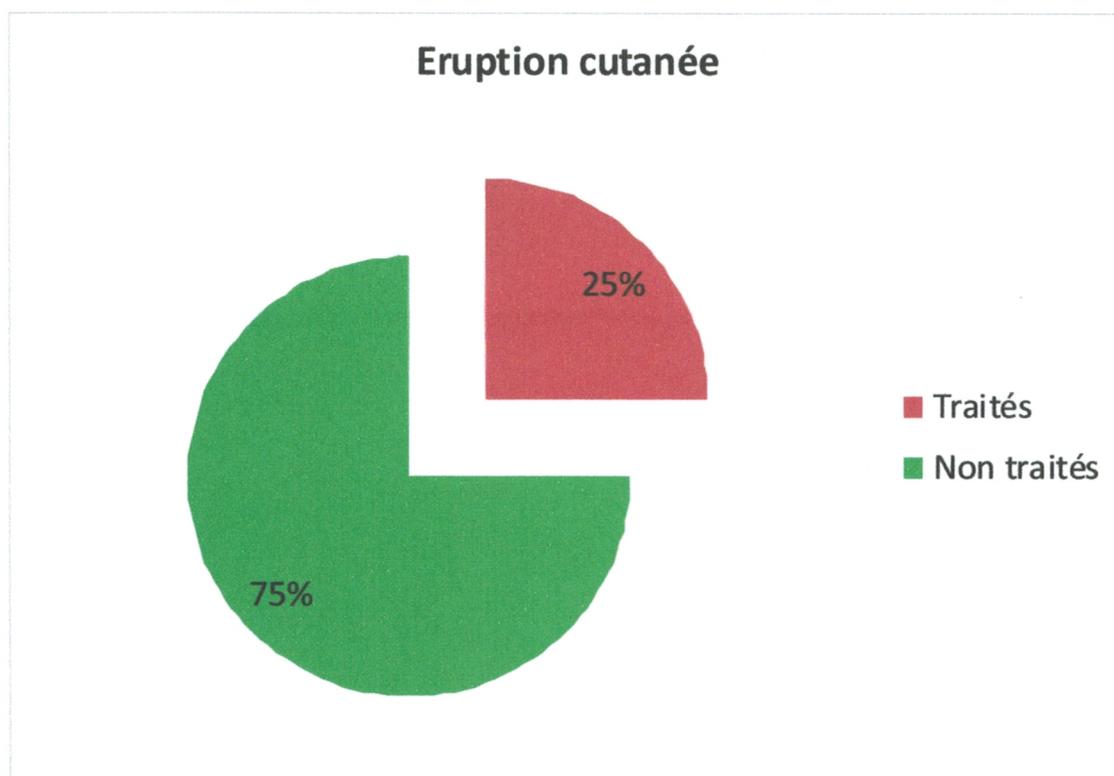


**Figure 35 :** Les manifestations allergiques causées par Imurel en fonction du sexe

### V-3.3.2. La gestion manifestations allergiques :

#### a. Gestion de l'éruption cutanée :

L'éruption cutanée dans notre série a été traitée dans  $\frac{1}{4}$  des cas.



**Figure 36** : la gestion de l'éruption cutanée résultante d'un traitement par l'Imurel.

Le traitement est le suivant :

⇒ Antihistaminiques:

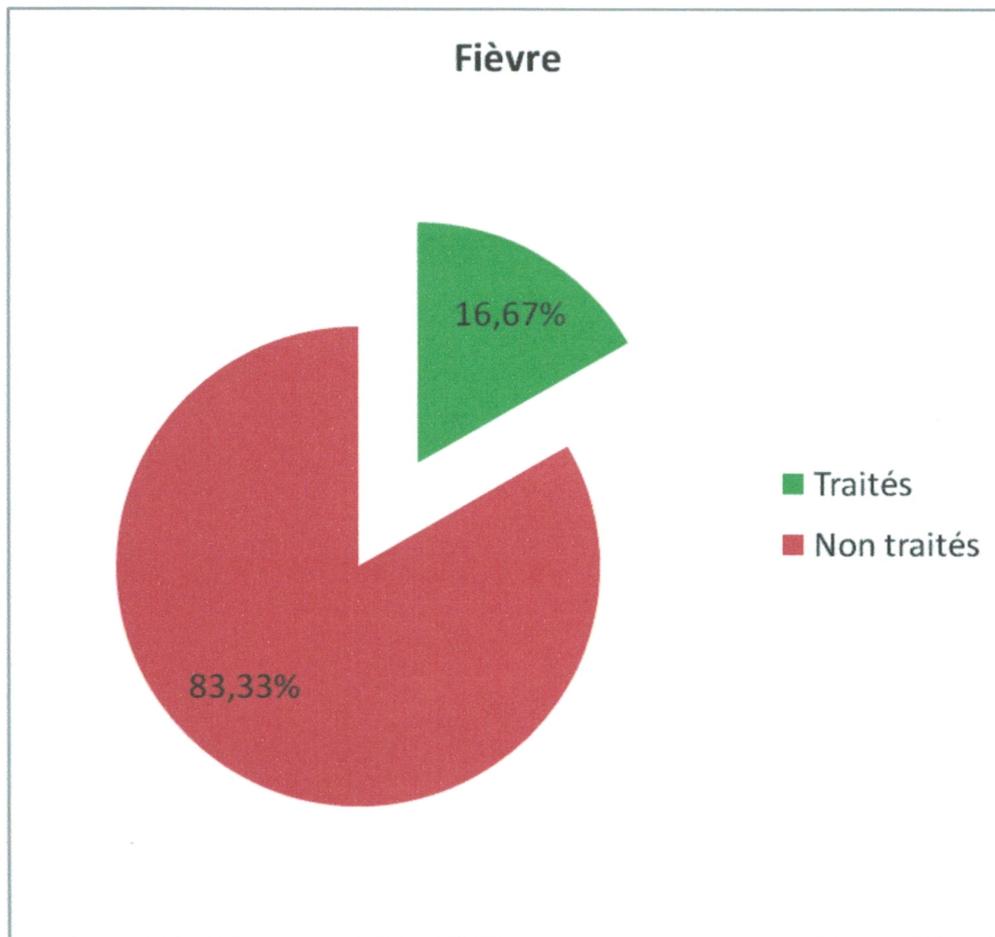
- Dexchlorphéniramine cp2mg HISTAGAN®
- Loratadine cp 10mg CLARYTINE®
- Cétirizine cp 10mg ZYRTEC®

⇒ Corticoïdes locaux:

- Bétaméthasone crème 0,05% DIPROSONE®
- Hydrocortisone 17-butyrate crème 0,1% LOCOID®

**b. Gestion de la fièvre :**

La fièvre a nécessité un traitement dans 17% des cas. (Figure 37)



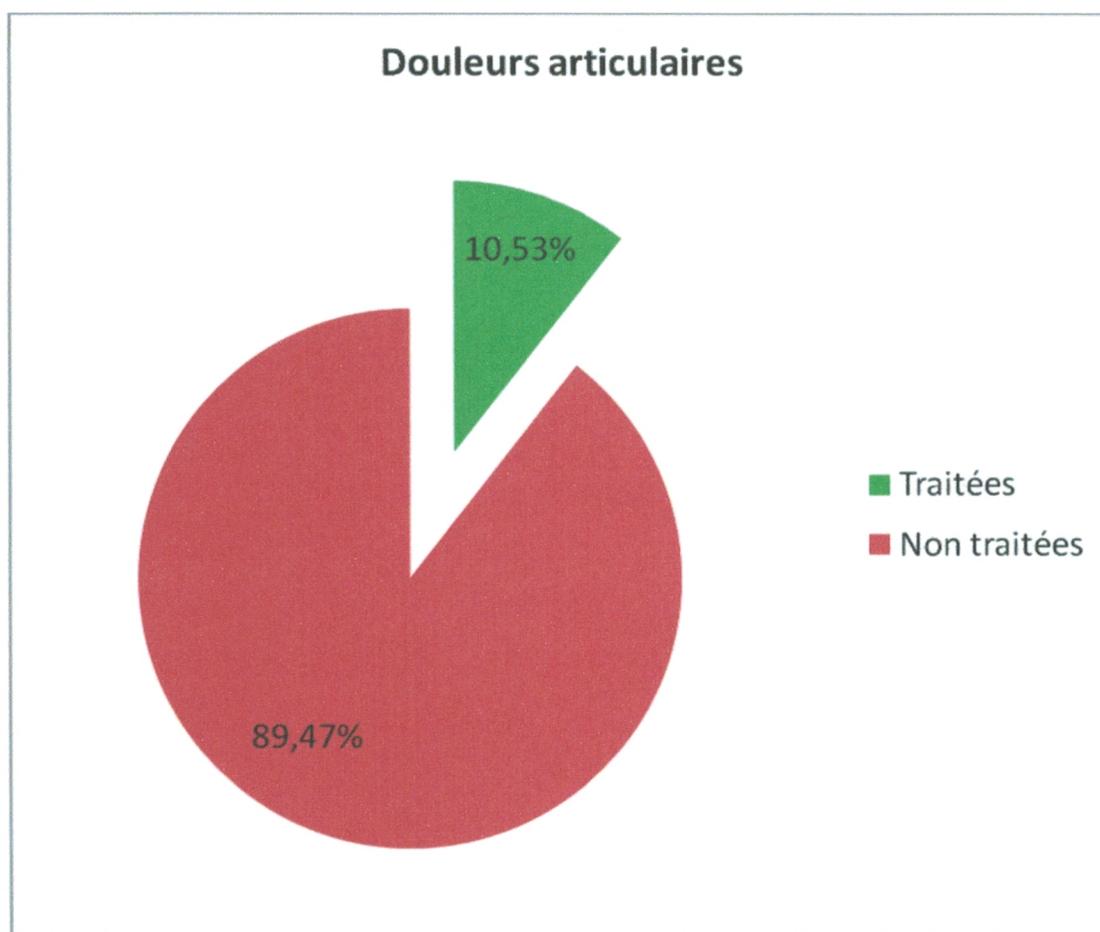
**Figure 37 :** la gestion de la fièvre cutanée causée par Imurel.

**Le traitement est le suivant : =>**

- Paracétamol cp à 1g avant la prise d’Imurel.
- Ibuprofène cp 400mg. PROF ®
- Paracétamol 400mg / Codéine 20mg cp CODOLIPRANE®

**c. Gestion des douleurs articulaires et musculaires :**

Les douleurs articulaires ont nécessité un traitement dans 1 /10<sup>ème</sup> des cas. (Figure 38)



**Figure 38 :** la gestion des douleurs articulaires causées par Imurel.

Les douleurs musculaires n'ont nécessité pas un traitement dans aucun des cas.

**d. Gestion du syndrome grippal :**

Dans notre série, le syndrome grippal a été généralement modéré nécessitant un simple traitement à base de médicaments cités si dessous :

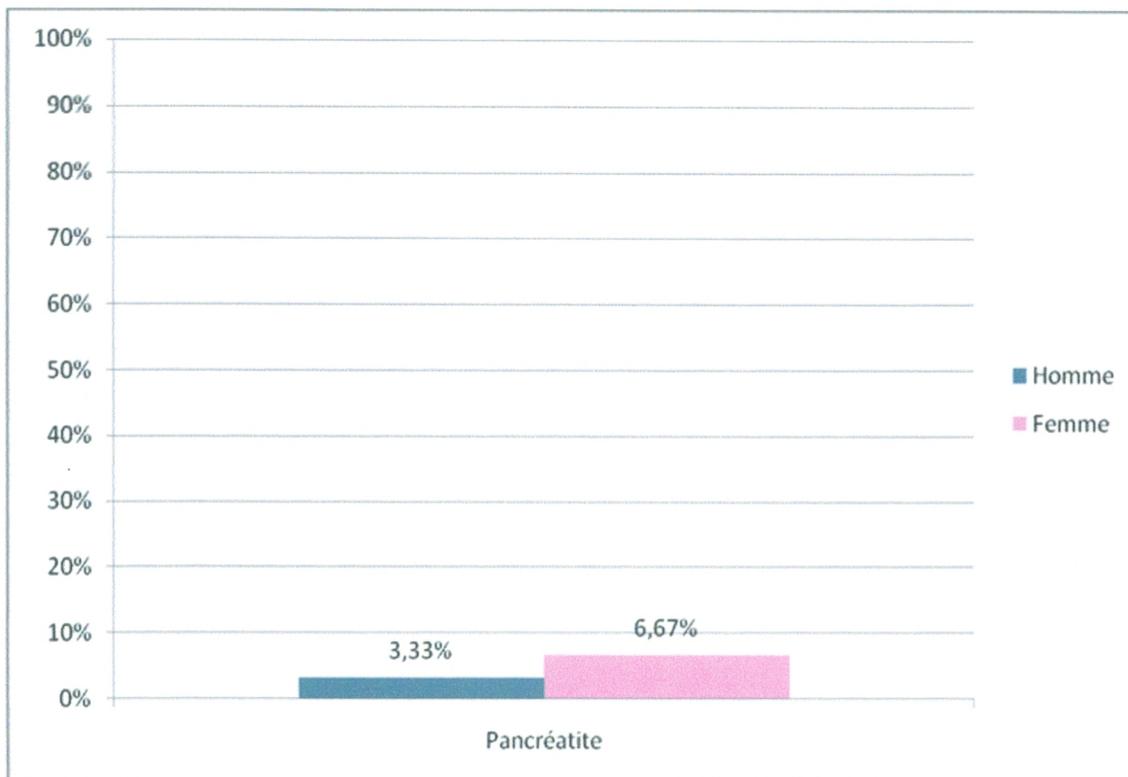
- Ibuprofène cp 400mg (Prof®)
- Tramadol 50 mg (Trmadol®)
- Paracétamol 400mg/codéine 80mg (Codoliprane®)
- Paracétamol 1g (Doliprane®)

Cependant 10% de nos patients ont eu un syndrome grippal intense nécessitant un vaccin anti-grippal (VAXIGRIP® Suspension injectable).

**V-3.4. Pancréatite :**

**V -3.4.1. En fonction du sexe :**

La pancréatite est présente dans notre série pour 3 cas : 1 homme/ 2 femmes. (Figure 39)



**Figure 39 :** Pancréatite causée par Imurel en fonction du sexe

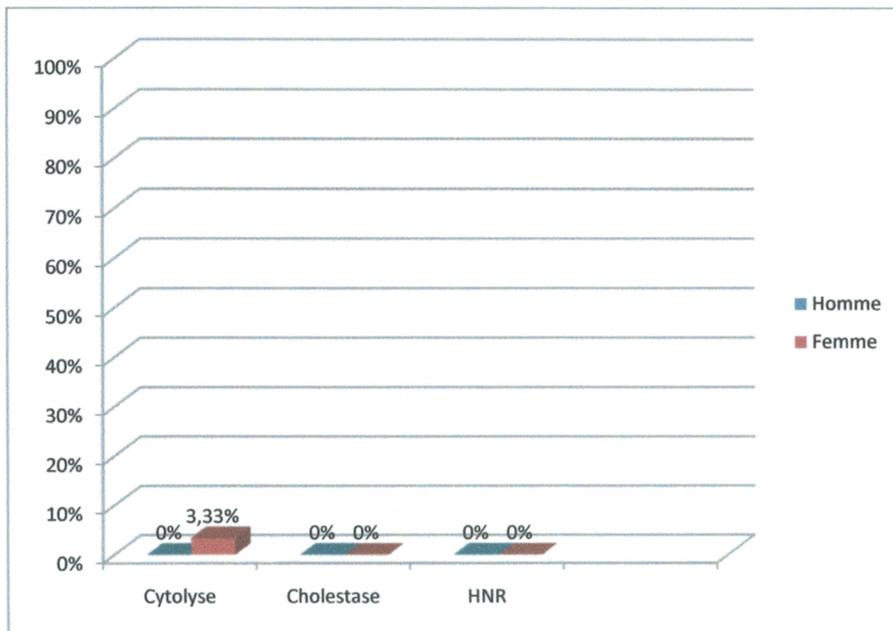
**V -3.4.2. La gestion de la pancréatite :**

- Arrêt Immédiat d'Imurel.
  - Régime hypolipidique (30 gr), hypoglucidique (60 gr), et hypoprotéique (40gr).
  - Surveillance jusqu'à normalisation des valeurs de la lipasémie.
  - Inutile de tenter une réintroduction d'Imurel (Eviction de l'azathioprine et de la 6-MP).
- ==> La disparition complète des symptômes, sans séquelles (réversible).

**V-3.5. Affections hépatiques :**

**V -3.5.1. En fonction du sexe :**

Un cas de cytolyse a été signalé dans notre série représenté par une femme. (Figure 40)



**Figure 40 :** Affections hépatiques causées par Imurel en fonction du sexe

### V -3.5.2. La gestion des anomalies de bilan hépatiques :

- Devant une augmentation importante des transaminases ou cholestase :
  - ⇒ Arrêt de l'azathioprine :
    - \*définitif si autres syndromes d'hypersensibilité (pancréatite, arthralgies, fièvre) associé.
    - \*si non, réintroduction 6-MP peut être tentée (25 mg)
- Devant une augmentation modérée des transaminases (2-5 N)
  - \*fractionner la prise.
  - \*diminuer la dose puis réaugmenter progressivement.
  - \*attendre.
- Devant une apparition d'une augmentation des transaminases ou de PAL ou de GGT ou une diminution des plaquettes :
  - \*recherche HNR (écho, endoscopie haute, PBH)
- Devant l'augmentation secondaire transaminases:
  - \*éliminer pathologie intercurrente.
  - \*fractionner la prise.
  - \*diminuer la dose puis réaugmenter progressivement.
  - \*essai d'adjonction de 5-ASA.
  - \*essai d'adjonction allopurinol et la diminution de la dose (86).

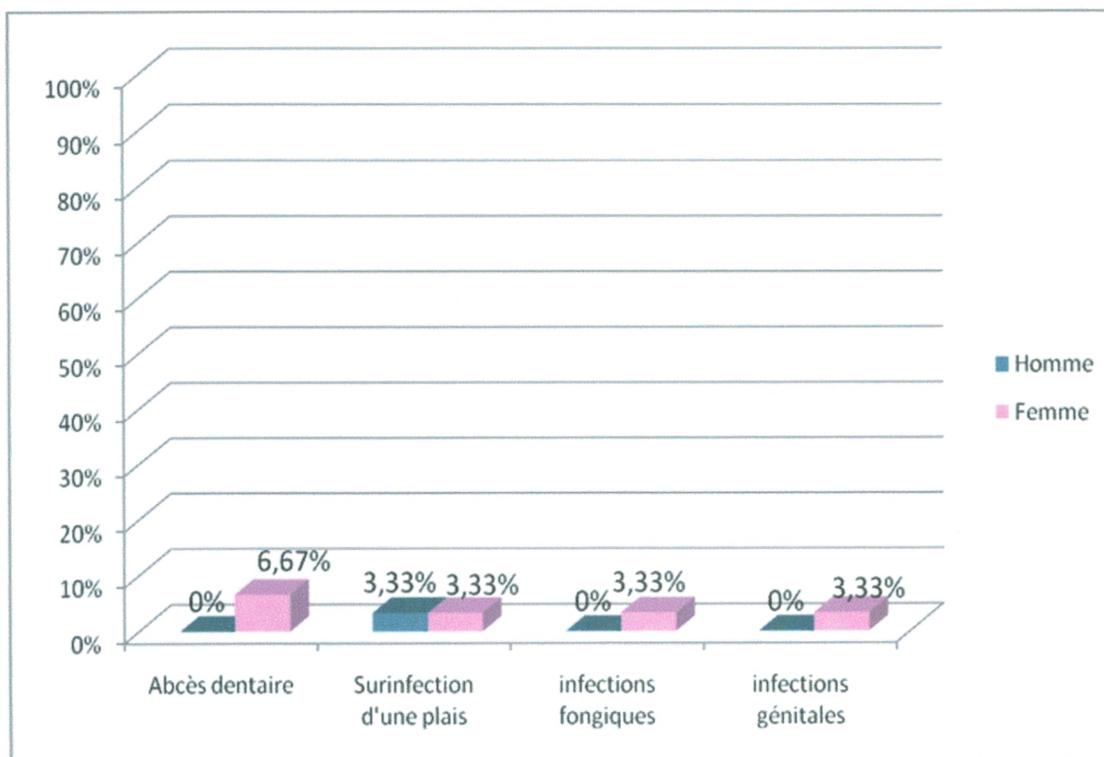
Dans notre série, 1 patiente a eu une cytolysse précoce survenant 10 jours après l'introduction d'Imurel avec l'augmentation de transaminases, de PAL et de GGT

Cette cytolysse a été associée à une pancréatite ⇒ Arrêt d'Imurel ⇒ régression spontanée (réversible).

### V-3.6. Infections :

#### V-3.6.1. En fonction du sexe :

Dans notre série, on remarque que les infections sont comme même rares mais plus marquées chez les femmes. (Figure 41)



**Figure 41** : Infections causées par Imurel en fonction du sexe.

### V-3.6.2. La gestion des infections :

#### a- Abscesses dentaires :

- Spiramycine 3 Millions cp (Rovamycine ® (1cp 2x /jour) ).
- Flagyl IV (1flacon toutes les 8 heures).
- Spiramycine / métronidazole cp 1,5M ( Bi-Orogyl ).

#### b- Surinfection de la plaie :

- Nettoyage de la plaie au bloc opératoire.
- Lavage à l'eau oxygénée.
- Antibiothérapie à large spectre.
- Céphalosporine (1g toutes les 6h) .
- Gentamicine IV (80mg/jour).

#### c- Infections fongiques :

##### ► Prescription:

- Amphotéricine B – FUNGIZONE® : 1,5 à 2g /24h.

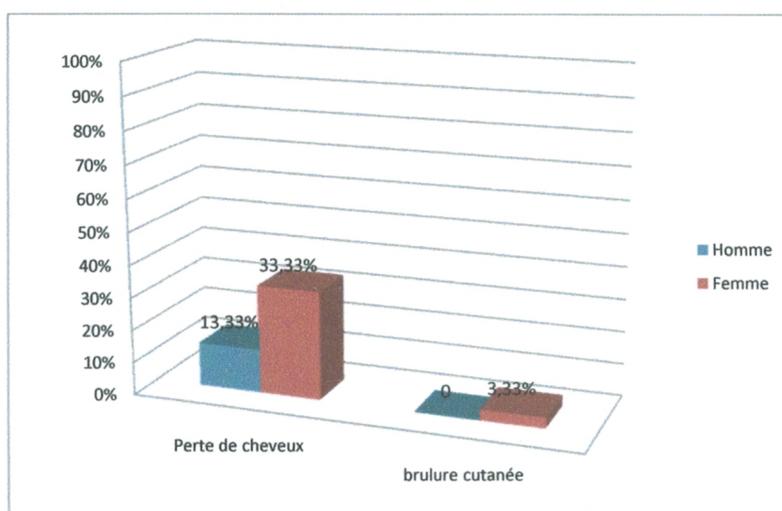
#### d- Infections génitales :

- Polygynax ovule.
- Surveillance du frottis quelques mois plus tard ou des examens complémentaires comme une colposcopie peuvent être recommandés.

### V-3.7. Manifestations dermatologiques :

#### V-3.7.1. En fonction du sexe :

La perte de cheveux est approximativement 3 fois plus fréquente chez les femmes par rapport aux hommes. (Figure 42)

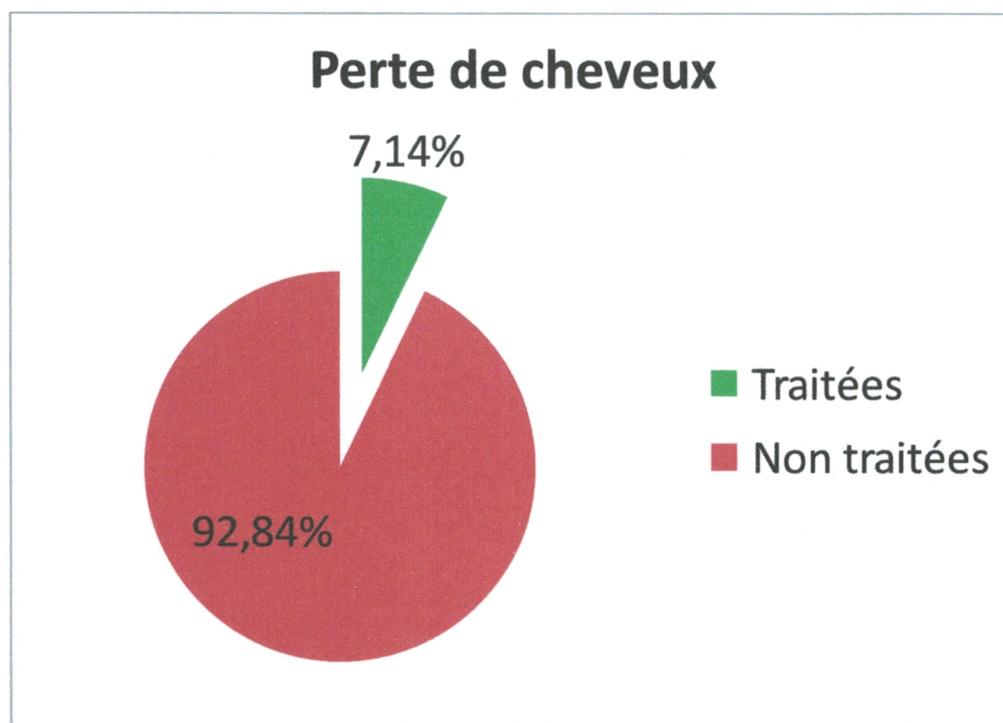


**Figure 42 :** Manifestations dermatologiques causées par Imurel en fonction du sexe

### V-3.7.2. La gestion des manifestations dermatologiques :

#### a. Gestion de la perte de cheveux :

La perte de cheveux a nécessité un traitement dans 7% des cas témoignant d'une perte très importante (mais réversible).



**Figure 43 :** la gestion de la perte de cheveux  
causée par Imurel.

Le traitement utilisé dans le traitement de l'alopecie est le suivant :

- Supplémentation en vitamine B<sub>6</sub>.
- La Cystine-pyridoxine (500mg/50mg).
- Shampoings revitalisants adaptatifs (Cystéine, Alphactif, Klorane).

**b. Gestion de la brûlure cutanée :**

- 1 malade (3,33%) de notre série a eu une brûlure cutanée résultante de la sensibilité inhabituelle au soleil.

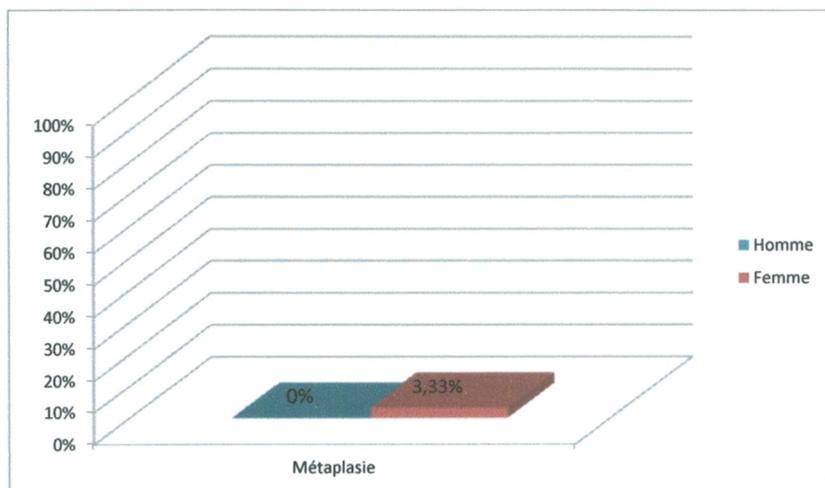
⇒ - Nécessité d'une protection contre le soleil (port de chapeau et de gants).

- Écran total protectrice contre le soleil.

**V-3.8. Métaplasie :**

**V-3.8. 1. En fonction du sexe :**

Dans notre série, la métaplasie est signalée chez une femme représentée par une métaplasie du col utérin. (Figure 44).



**Figure 44 :** Métaplasie causée par Imurel en fonction du sexe.

### V-3.8..2. La Gestion de la métaplasie :

La métaplasie (pouvant être secondaire à une infection par HPV) peut évoluer vers une dysplasie cervicale puis vers un carcinome cervical malpighien d'où la nécessité d'arrêt d'Imurel et l'instauration d'un traitement à base d'antibiotiques et d'anti-inflammatoires :

\*Ciprovel cp 500mg.

\*Vibramycine cp 100mg/

\*Polygynax ovule.

\*Profénid suppos.

Après l'arrêt du traitement, une surveillance doit être effectuée:

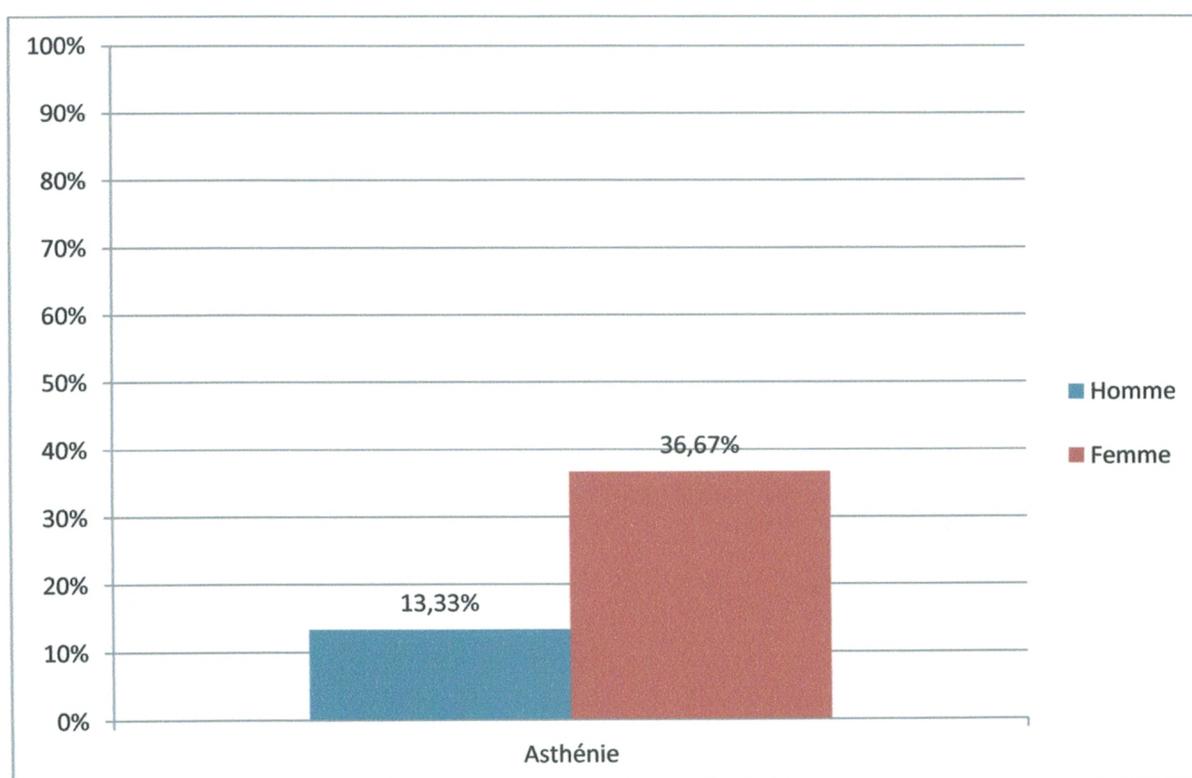
- Il faut s'assurer que ces modifications sont en train de disparaître et qu'un traitement n'est pas nécessaire,
- Repérer une évolution défavorable des anomalies et débiter le plus précocement un traitement afin de prévenir l'apparition du cancer.
- Une simple surveillance du frottis quelques mois plus tard ou des examens complémentaires comme une colposcopie peuvent être recommandés.

**V-3.9. Autres effets secondaires :**

**V-3.9.1. Asthénie:**

**a. En fonction du sexe :**

Dans notre série, l'asthénie est fréquente dans plus d'un 1/3 des cas et elle est marquée chez les femmes. (Figure 45)



**Figure 45 :** Asthénie causée par Imurel en fonction du sexe.

**b. Gestion de l'asthénie :**

L'asthénie peut modifier la qualité de vie des patients et elle doit être prise en charge.

- Programme d'exercices en douceur.
- Faire des siestes.
- Demander une aide auprès de la famille.

V-3.9.2. Céphalées:

a. En fonction du sexe :

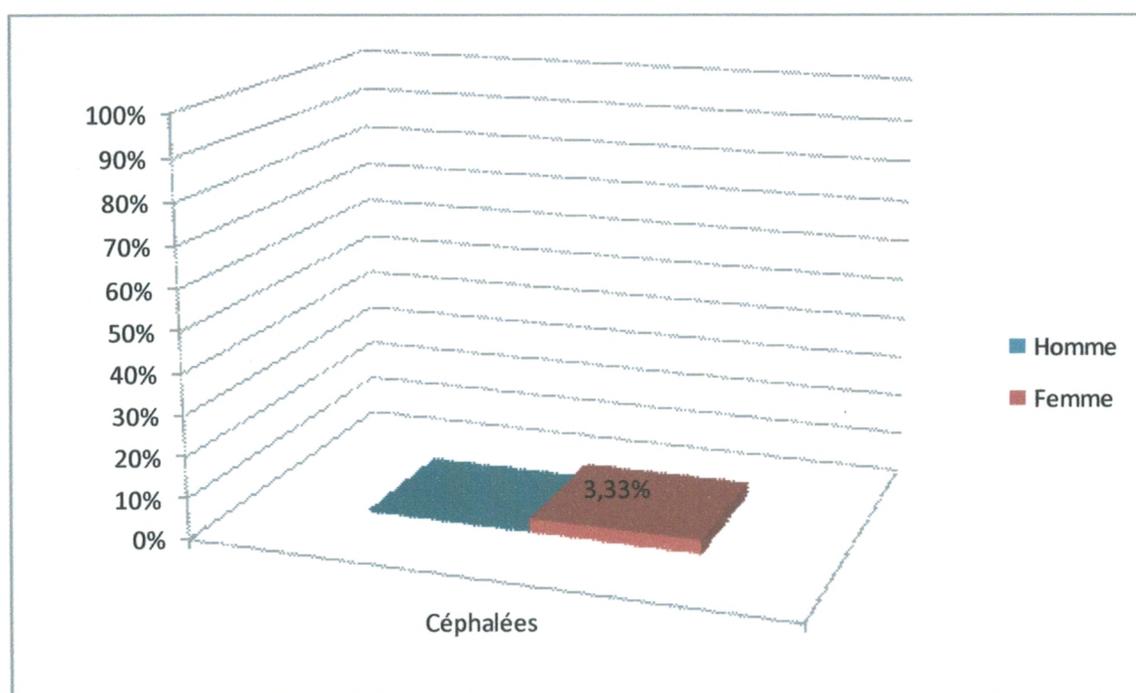


Figure 46: Céphalées causées par Imurel en fonction du sexe

**b. Gestion des céphalées :**

Paracétamol à 1g avant chaque prise d'Imurel.

- Ibuprofène 400mg PROF®
- Paracétamol 400mg/ Codéine 20mg CODOLIPRANE®
- Tramadol 50mg TRAMADOL®
- Hydroxychloroquine 100mg PLAQUENIL®

V-3.9.3. Frissons :

a. En fonction du sexe :

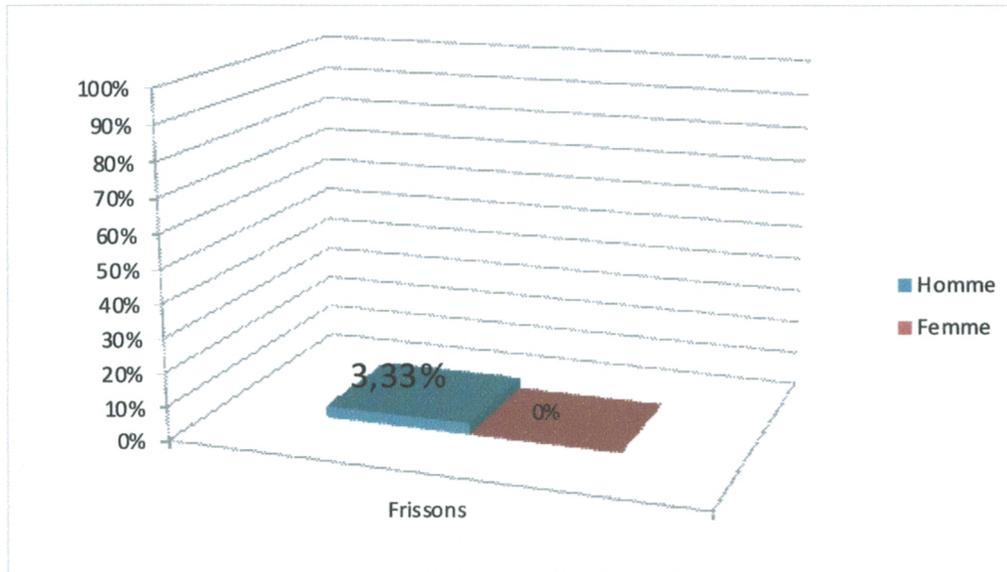


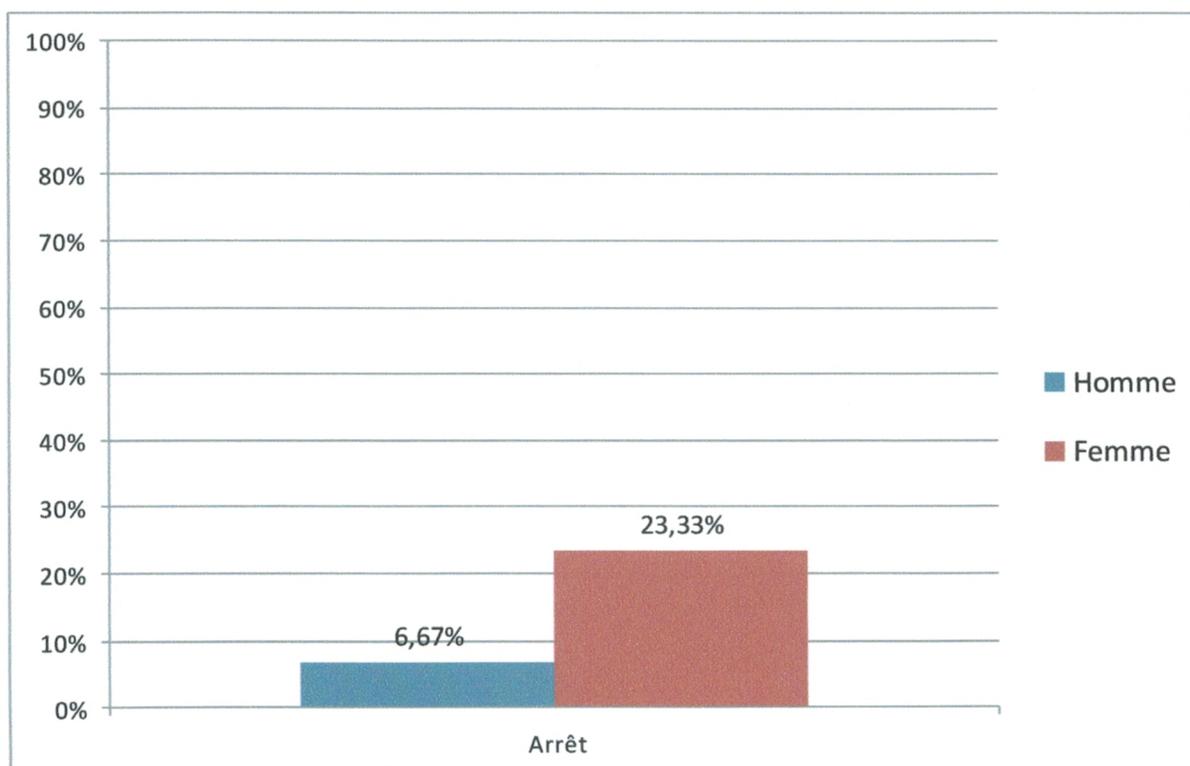
Figure 47 : Frissons causées par Imurel en fonction du sexe.

**b. Gestion des frissons :**

- Réchauffer le malade
- Consommation de vitamines

**V-4. Arrêt d'Imurel en fonction du sexe :**

On remarque que les femmes arrêtent leur traitement par Imurel approximativement quatre fois plus que les hommes.



**Figure 48 :** Arrêt d'Imurel en fonction du sexe.

# Chapitre VI

## Analyse

## VI- Analyse :

### VI -1. L'âge moyen selon le sexe

Dans notre série, l'âge moyen des femmes était significativement plus élevé que celui des hommes qui est respectivement de 37,8 +/-12,1 ans, et de 33,9 +/- 11,5 ans (Tableau9) ; avec le même pic de fréquence qui est entre 20-29 ans (Figure 49).

Tableau 9 : L'âge moyen selon le sexe :

Sexe	N	%	Âge moyen (ans)
Hommes	12	40	33.9 +/- 11.5
Femmes	18	60	37.8 +/- 12.1
Total	30	100	36.3 +/-12

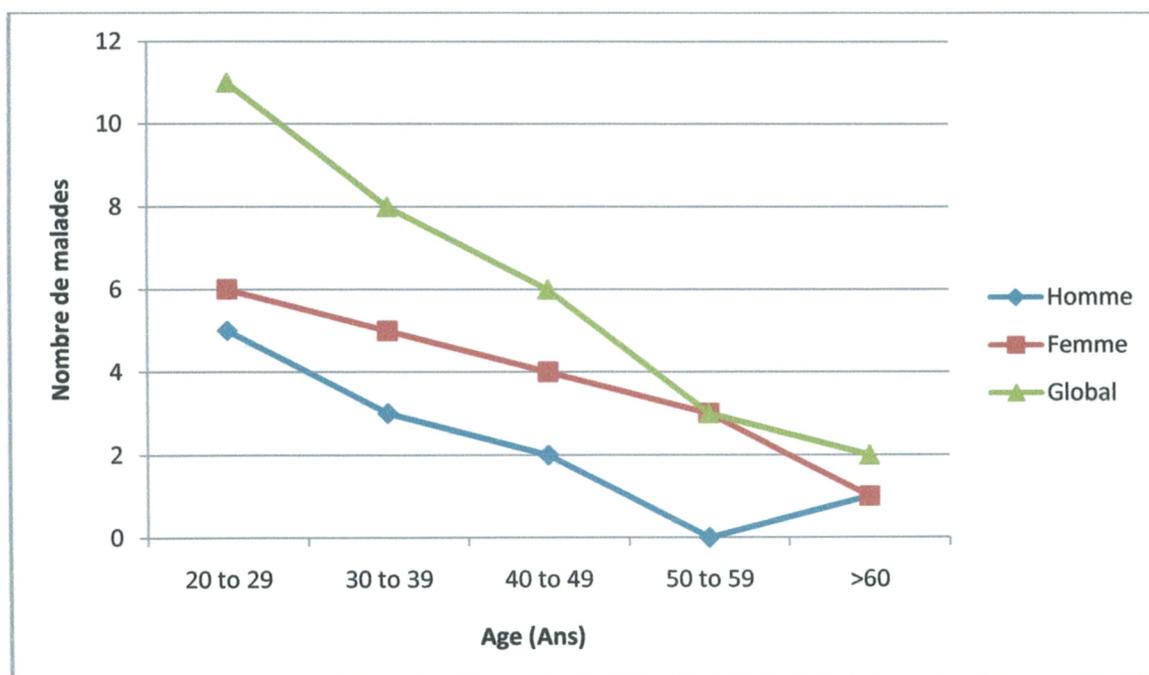
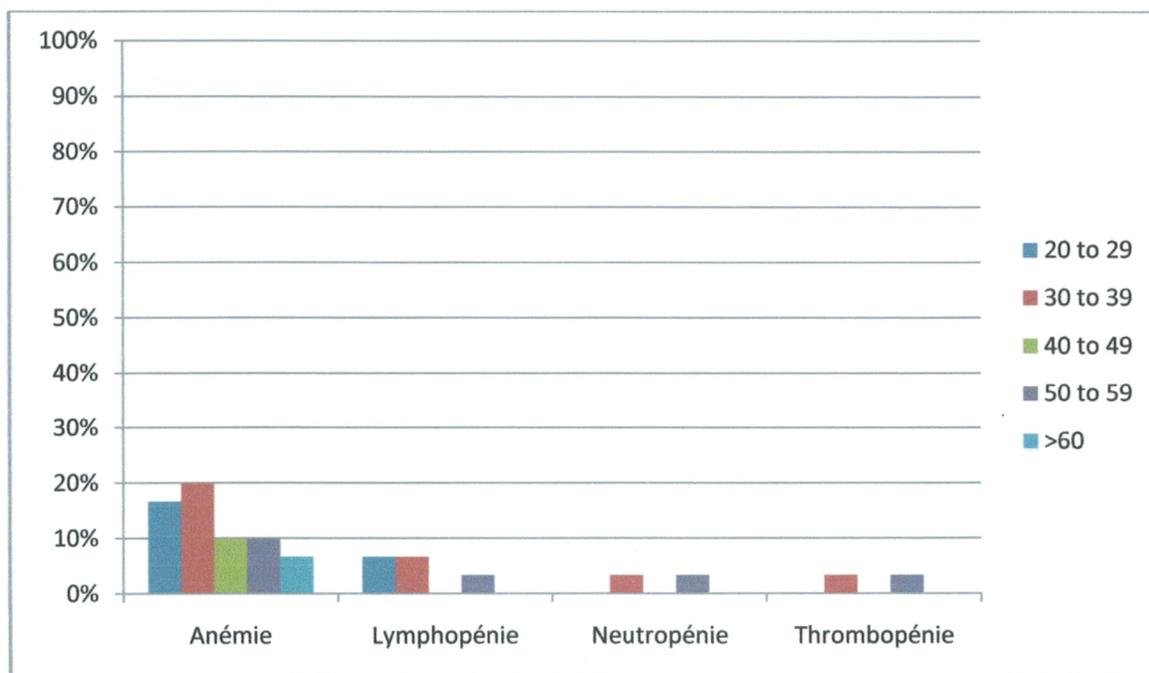


Figure 49 : Répartition des MICI selon l'âge et le sexe.

**VI-2. Les effets secondaires d’imurel en fonction de tranches d’âges :**

**VI-2. 1. Manifestation hématologiques en fonction de tranches d’âge :**

Les anémies sont très fréquentes entre 30 et 39 ans puis diminue dans les tranches d’âge suivantes (Figure 50).

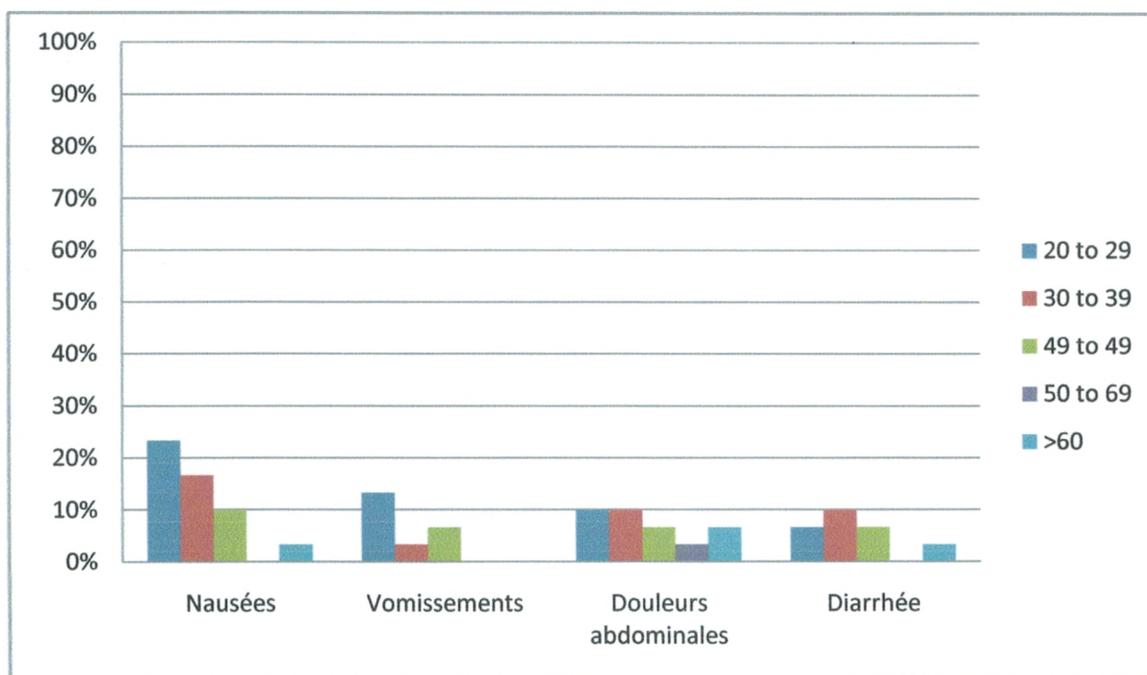


**Figure 50 :** Les manifestations hématologiques causées par Imurel en fonction de tranches d’âge.

**VI-2. 2. Troubles digestive en fonction de tranches d'âges :**

On remarque :

- Plus l'âge est jeune plus les nausées sont présentes
- Plus l'âge est inférieur à 30 ans, plus les malades ont été sujets à des vomissements.
- La tranche d'âge 30-39 ans est plus sujette aux diarrhées (**Figure 51**) .

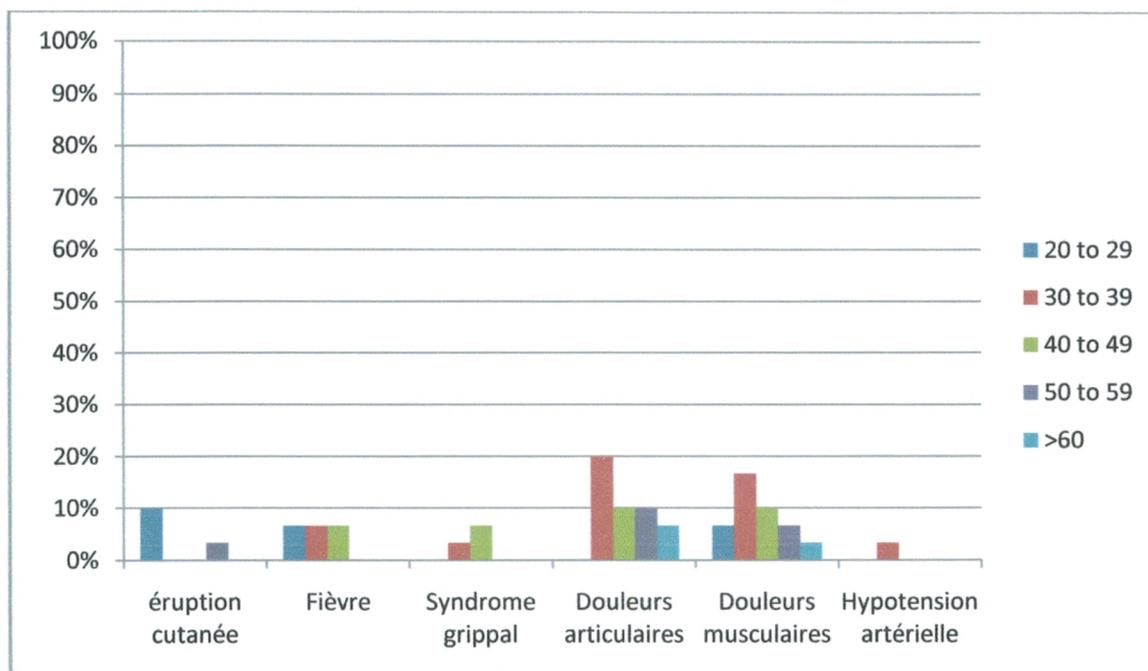


**Figure 51** : Les troubles digestifs causés par Imurel en fonction de tranches d'âge.

**VI-2. 3. Les manifestations allergiques en fonction de tranches d'âges:**

Dans notre série Les douleurs articulaires et les douleurs musculaires plus fréquentes entre 30 et 39 ans.

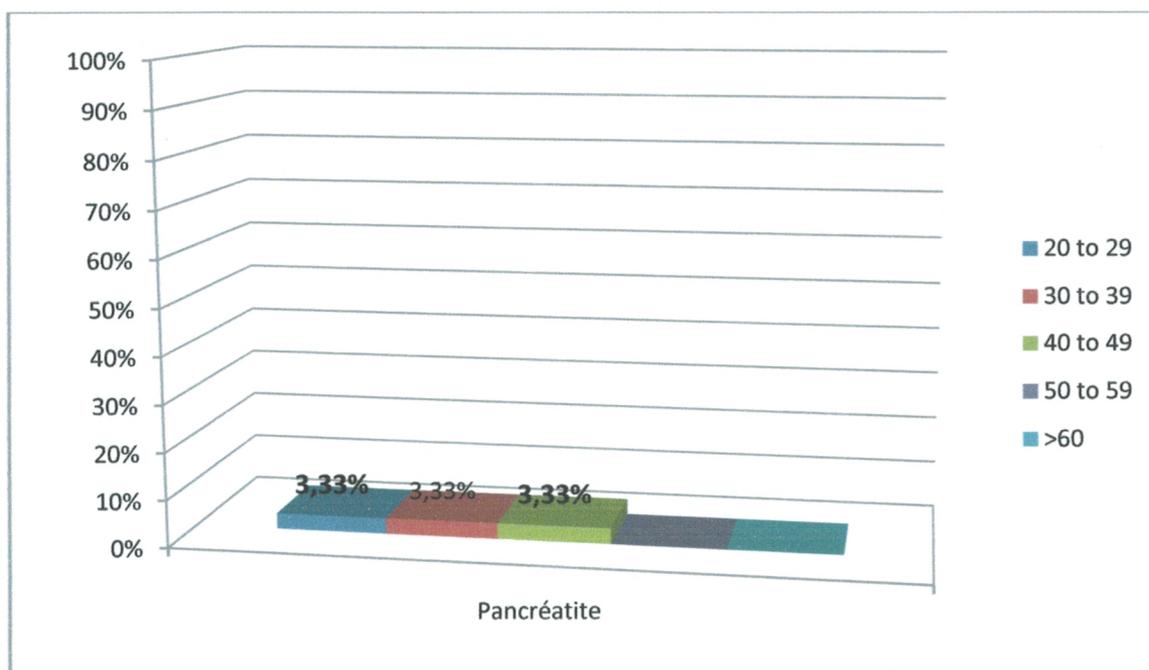
L'éruption cutanée survient beaucoup plus chez les moins de 29 ans (**Figure 52**) .



**Figure 52** : Les manifestations allergiques causées par Imurel en fonction de tranches d'âge.

**VI-2. 4. La pancréatite en fonction de tranches d'âges :**

Dans notre série Les 3 pancréatites sont l'apanage de l'adulte jeune (**Figure 53**).

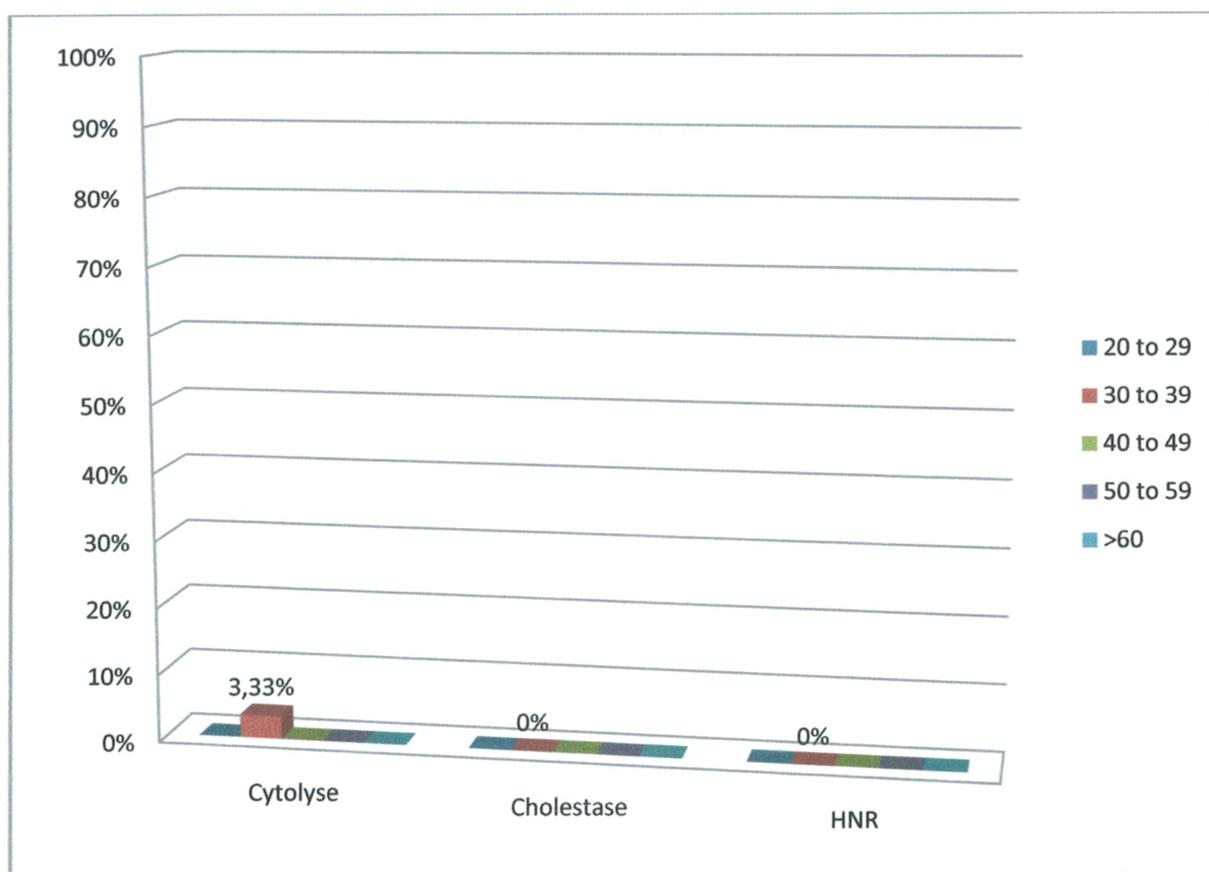


**Figure 53 :** Pancréatite causée par Imurel en fonction du tranche d'âge.

**VI-2. 5. Les affections hépatiques en fonction de tranches d'âges :**

Dans notre série la cytolyse est l'apanage de l'adulte jeune (entre 30 et 39 ans)

(Figure 54) :



**Figure 54** : Affections hépatiques causées par

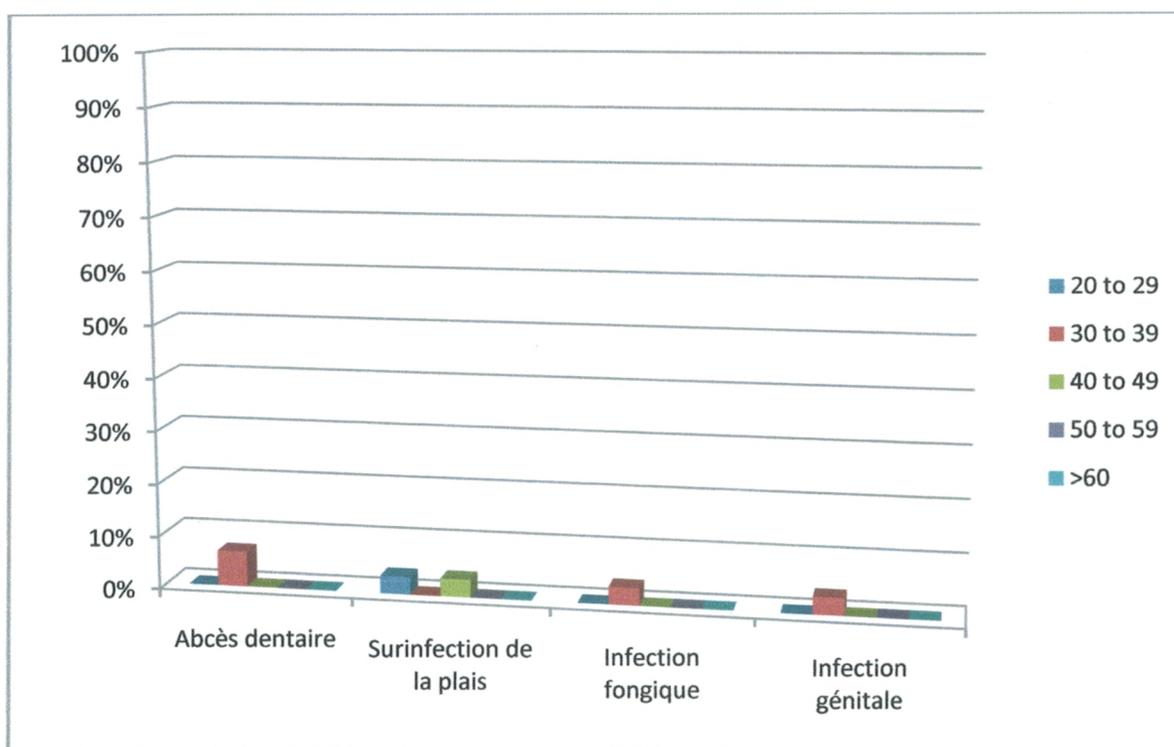
Imurel en fonction de tranches d'âge.

**VI-2. 6. Les infections en fonction de tranches d'âges :**

Les abcès qui ont survenus au cours du traitement dans notre série étaient l'apanage de la tranche d'âge entre 30 et 39 ans.

Les infections génitales et fongiques sont présentes mais minimales

( **Figure 55**).



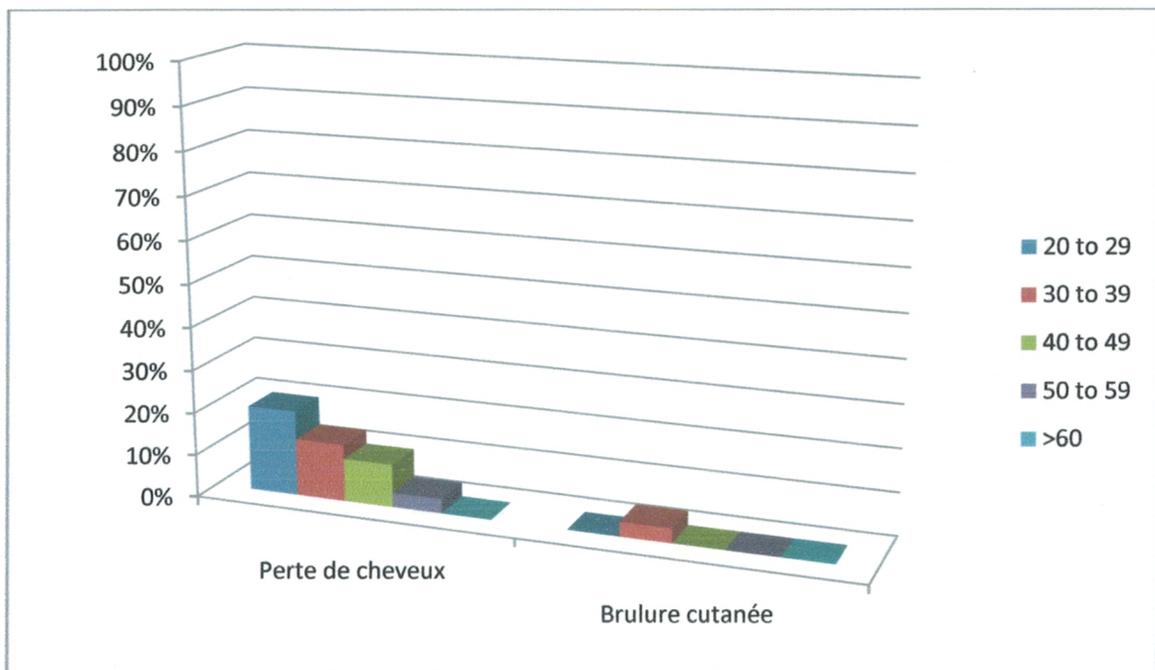
**Figure 55** : Infections causées par Imurel en fonction de tranches d'âges.

**VI-2. 7. Les manifestations dermatologiques en fonction de tranches d'âges :**

La perte des cheveux est présente a tout âge et pour les deux sexes elle est cependant observée chez les jeunes ayant un âge inférieur à 29 ans. Elle diminue chaque fois que l'âge augmente d'un palier.

Notons que dans notre série, tous les malades avaient leurs cheveux avant le traitement.

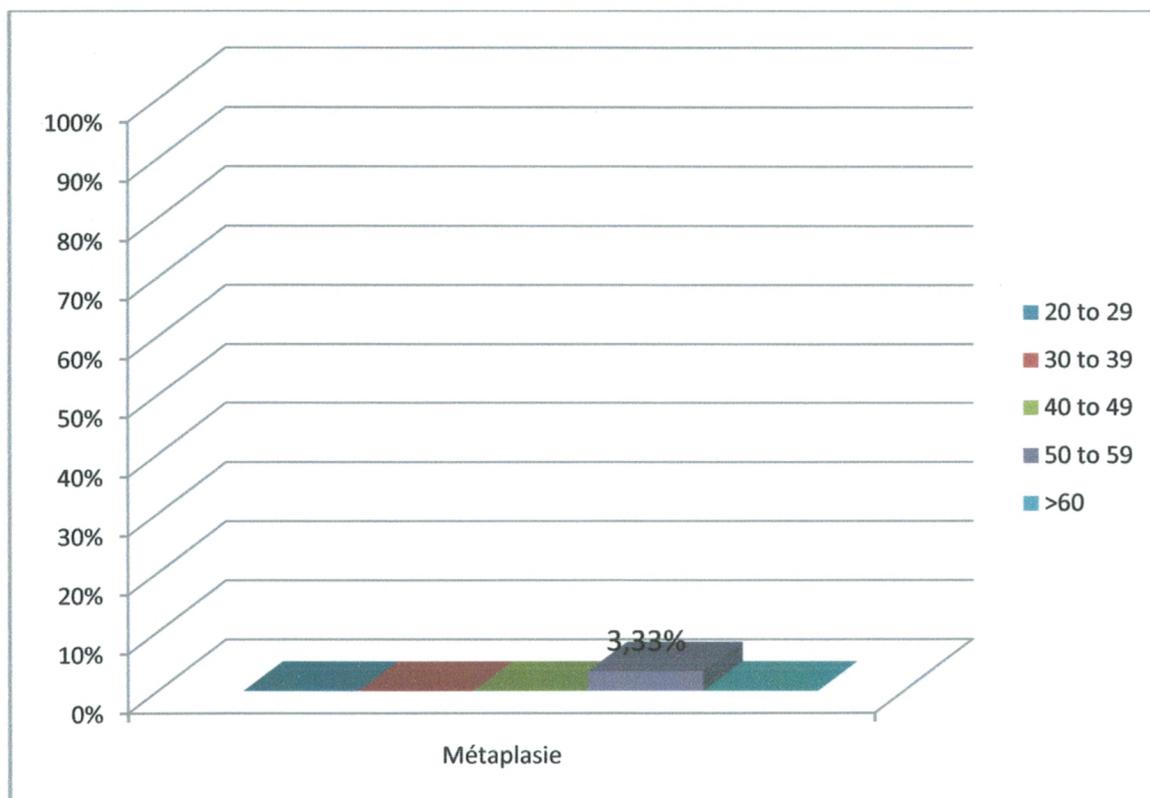
(Figure 56).



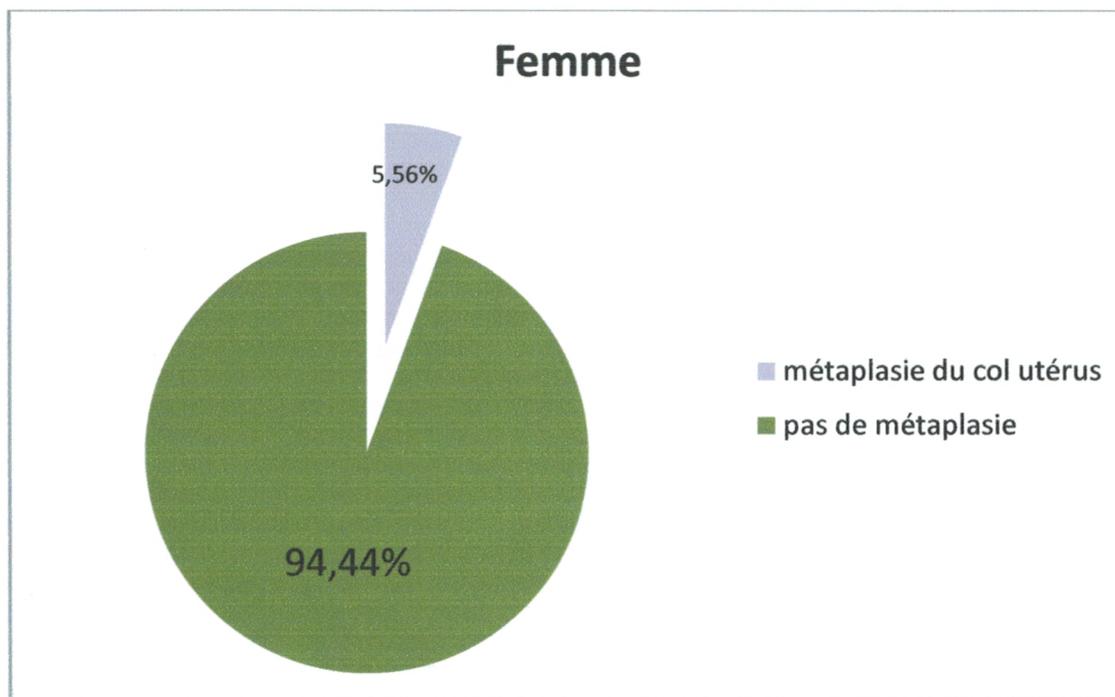
**Figure 56** : Manifestations dermatologiques causées Par Imurel en fonction de tranches d'âges.

**VI-2. 8. La métaplasie en fonction de tranches d'âges :**

Dans notre série Une seule malade a présenté une métaplasie du col utérin (**Figure 57**) .



**Figure 57** : Métaplasie causée par Imurel en fonction de tranches d'âge.

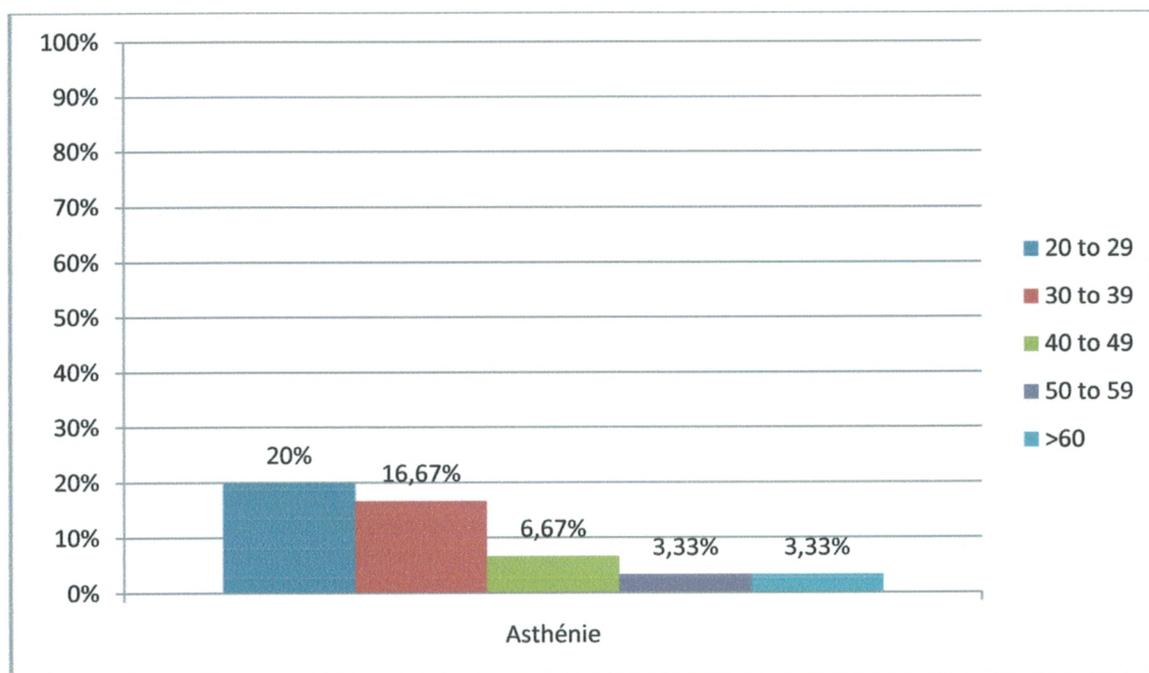


**Figure 58** : modification architecturale anatomopathologique chez les femmes de notre série.

**VI-2. 9. L’asthénie en fonction de tranches d’âges :**

Dans notre série elle est présente chez presque une bonne partie des malades

Plus on est jeune , plus on risque de faire une asthénie c’est la tranche d’âge inférieure à 39 ans qui est sujette le plus à ce signe( **Figure 59**) .

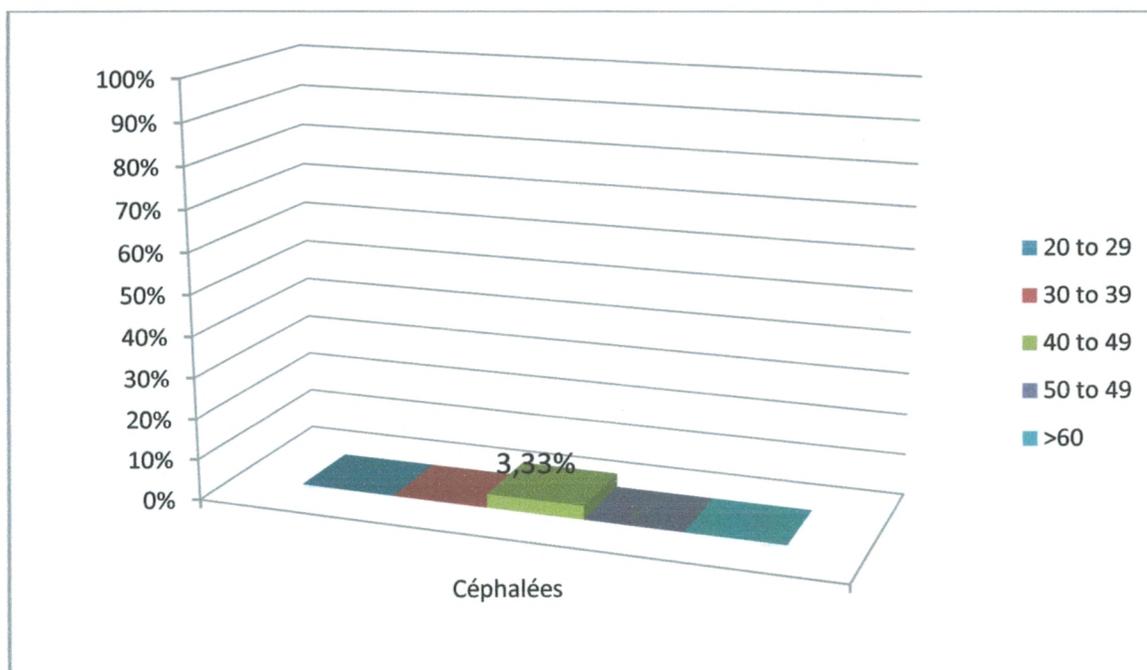


**Figure 59** : Asthénie causée par Imurel en fonction de tranches d’âges.

**VI-2. 10. Les céphalées en fonction de tranches d'âges :**

Dans notre série Un seul cas à été décrit dans la tranche d'âge entre 40 et 49 ans

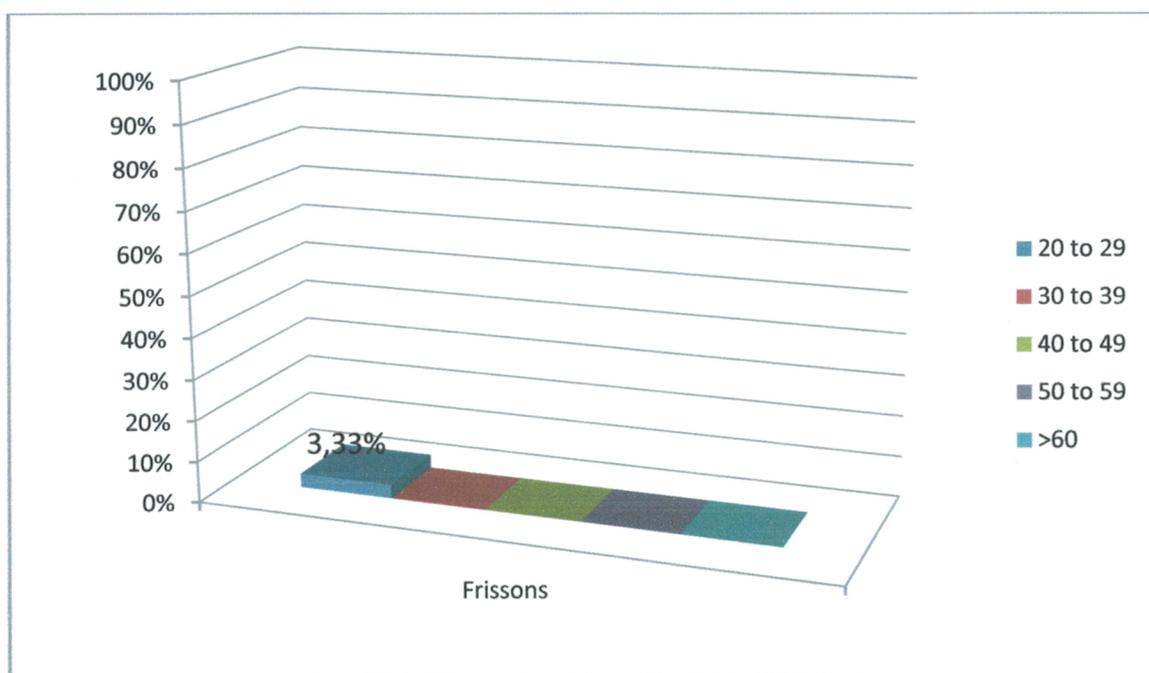
(Figure 60).



**Figure 60:** Céphalées causées par Imurel en fonction de tranches d'âges .

**VI-2. 11. Les frissons fonction de tranches d'âge :**

Dans notre série un cas inférieur à 29 ans a déclaré des frissons suite à la prise d'Imurel (Figure 61).



**Figure 61** : Frissons causées par Imurel en fonction de tranches d'âges.

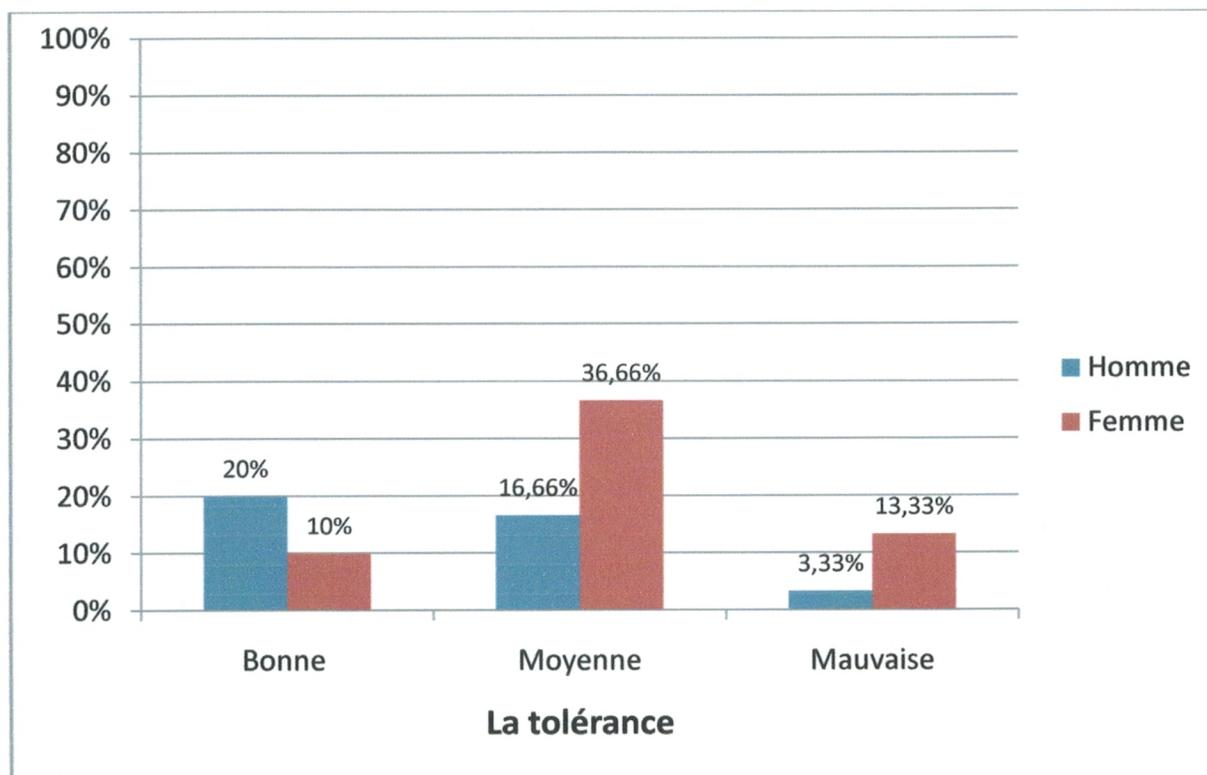
### VI-3. La tolérance à l'Imurel :

#### VI-3.1. En fonction du sexe :

La tolérance a été divisée par notre équipe en 3 chapitres :

- Bonne : absence des effets secondaires très importants
- Moyenne : présence des effets secondaires plus ou moins importants
- Mauvaise : présence des effets secondaires graves.

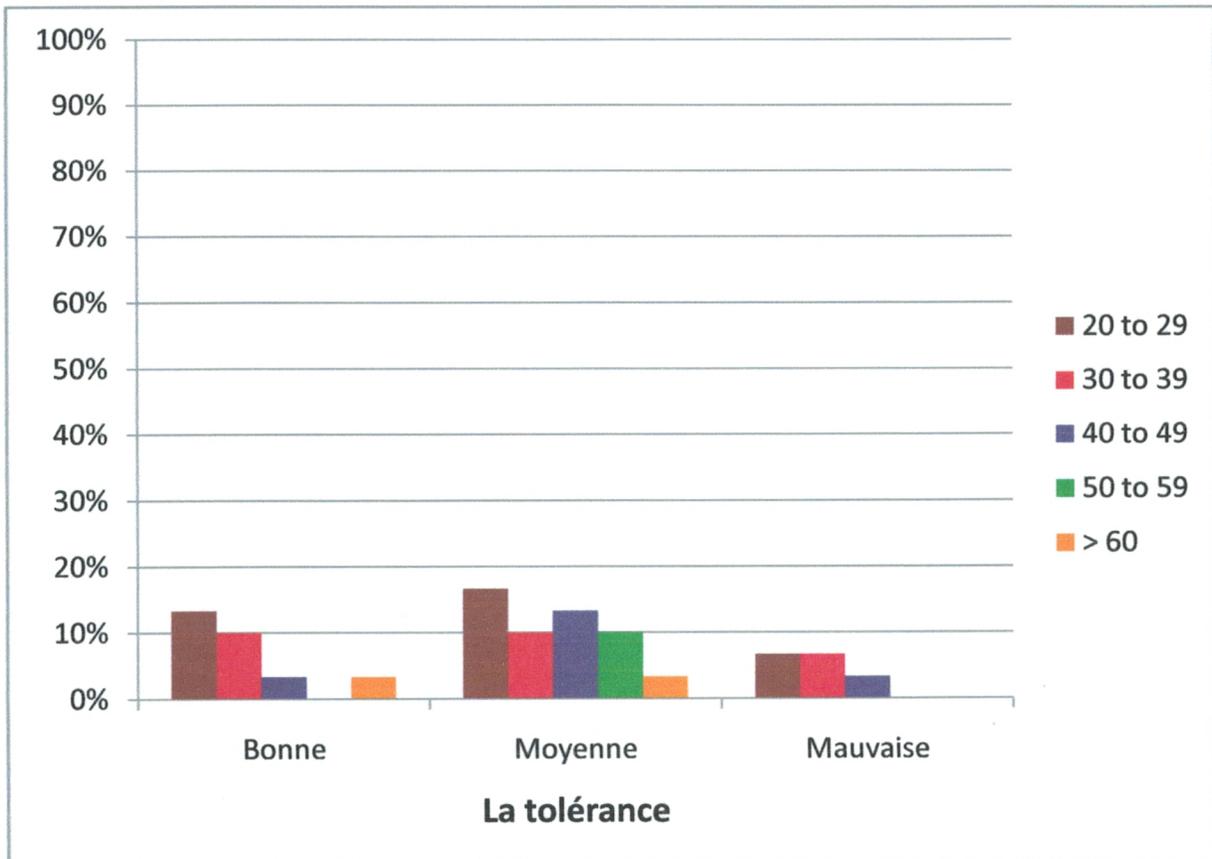
On a remarqué que la bonne tolérance est masculine. la moyenne et la mauvaise tolérance est plutôt féminine (**Figure 62**) .



**Figure 62** : la tolérance à l'Imurel en fonction du sexe .

**VI-3.2. En fonction de tranches d'âge:**

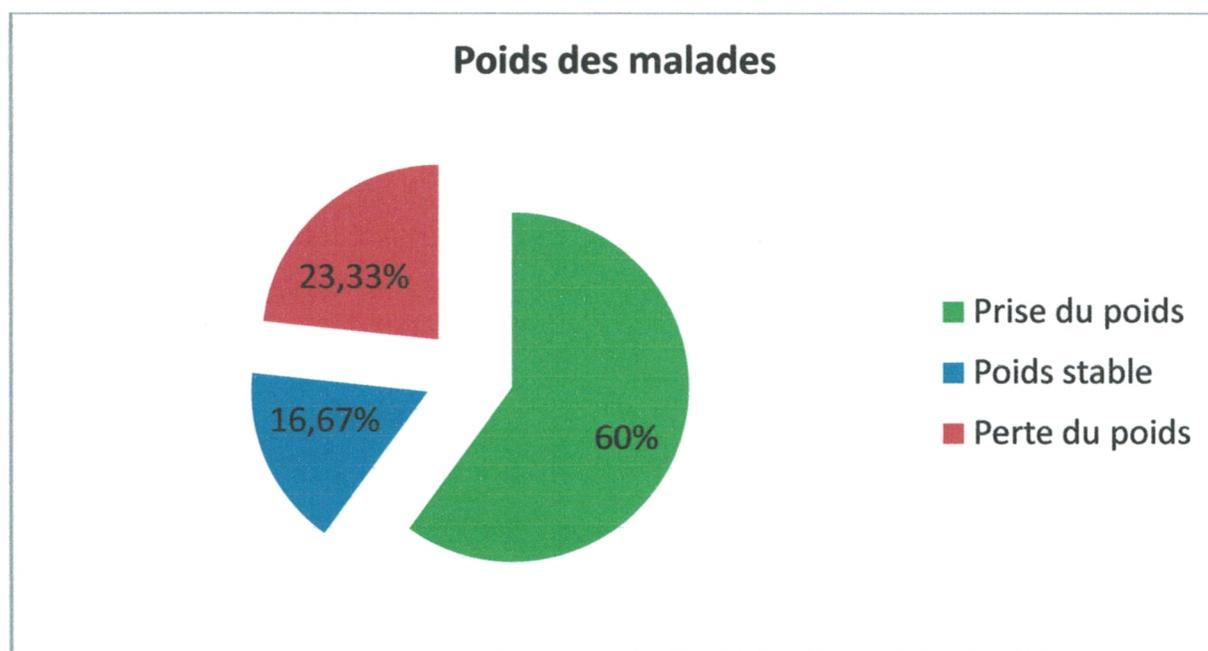
Dans notre série on remarque que plus on est jeune, plus on tolère bien l'Imurel (**Figure 63**).



**Figure 63** : la tolérance à l'Imurel en fonction de tranches d'âge.

#### VI-4. L'influence d'Imurel sur le poids des malades :

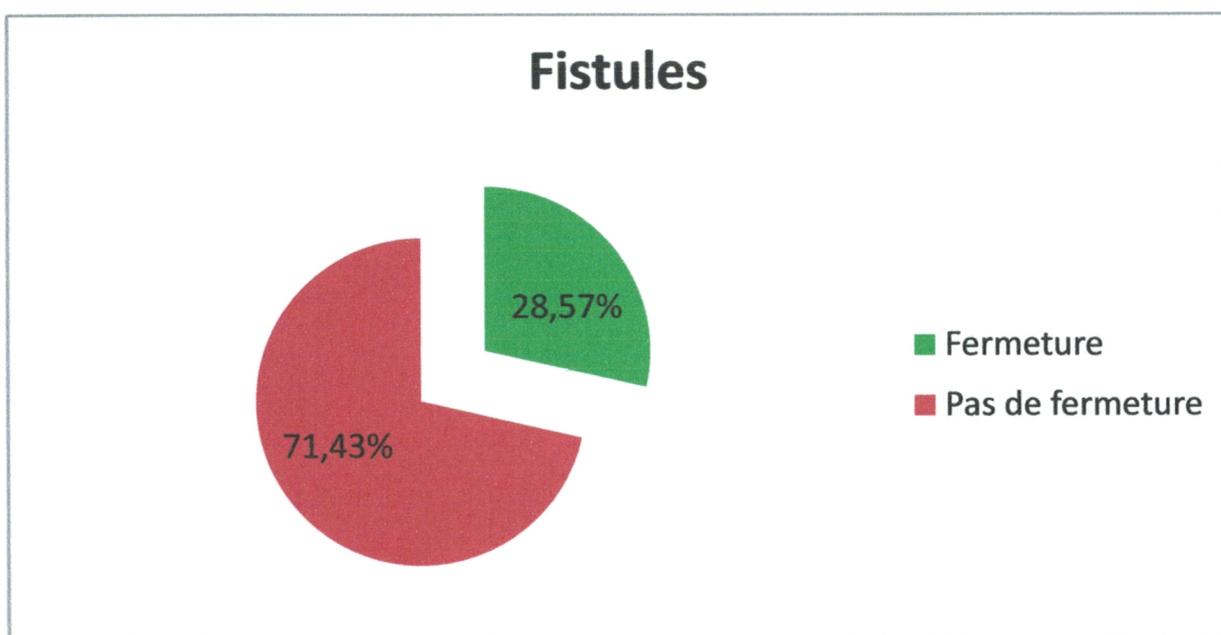
Dans notre série on remarque que l'Imurel stabilise la maladie et le poids dans 17% des cas, entraîne une prise de poids chez 60% des cas( **Figure 64**) .



**Figure 64** : L'influence d'Imurel sur le poids des malades.

**VI-5. Évolution des fistules sous Imurel :**

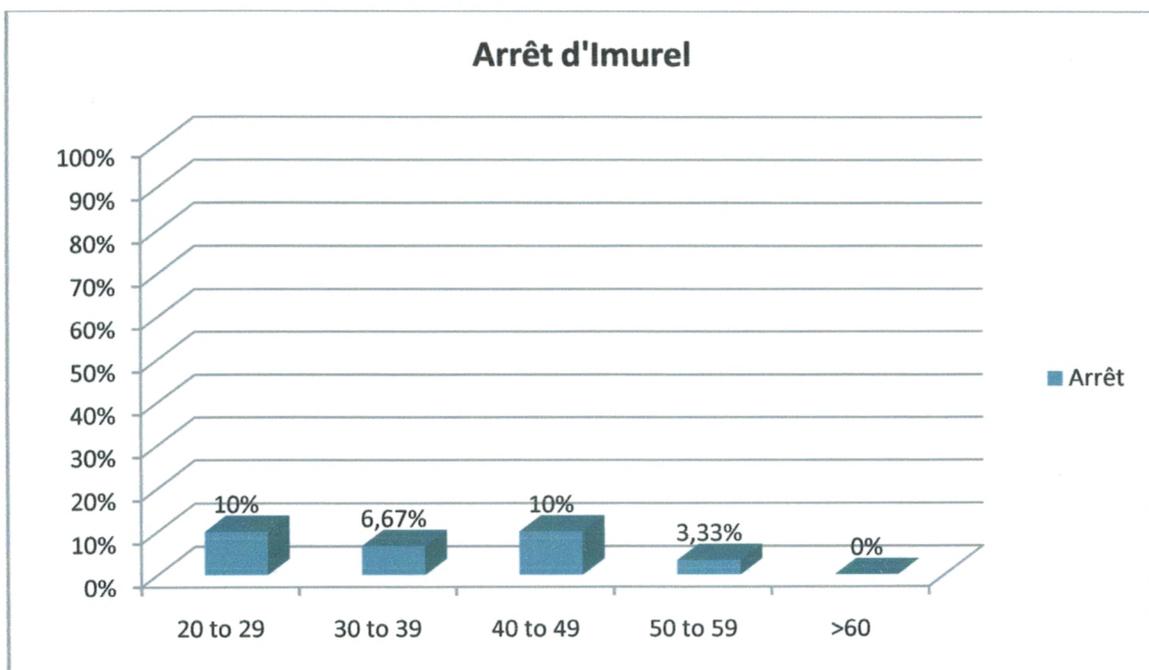
Dans notre série on constate que 30% des fistules se ferment sous Imurel (**Figure 65**) :



**Figure 65** : L'évolution des fistules sous Imurel.

**VI-6. Arrêt d'Imurel :**

**VI-6.1. En fonction de tranches d'âge (Figure 66) :**

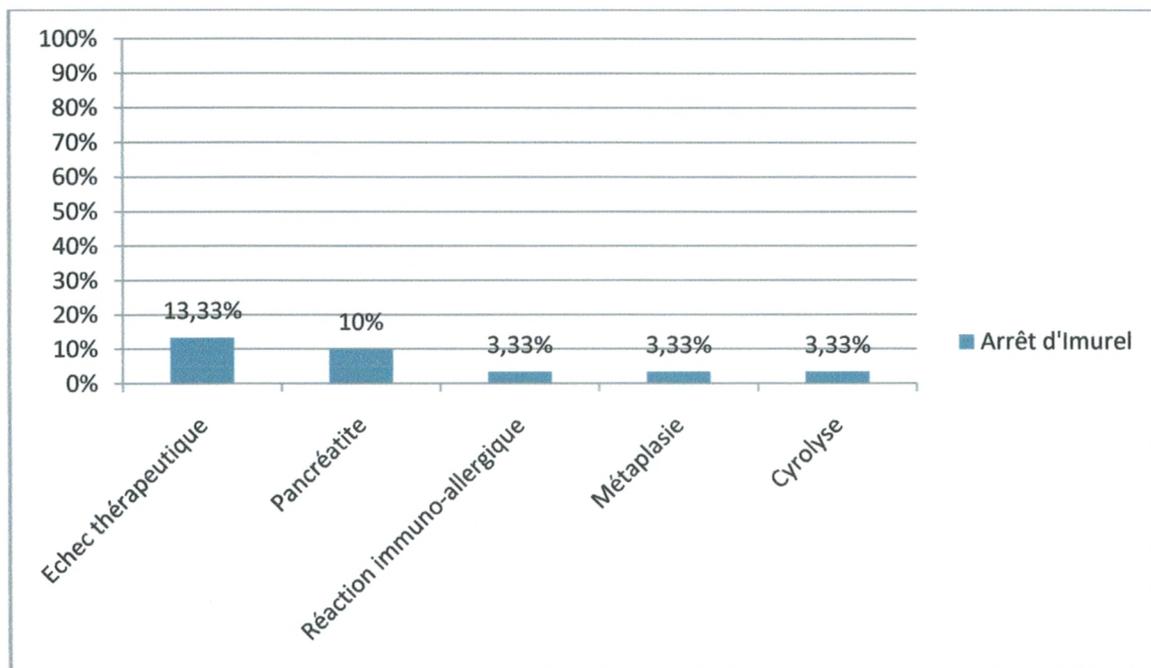


**Figure 66 :** Arrêt d'Imurel en fonction de tranches d'âge.

### VI-6.2. Les causes de l'arrêt d'Imurel :

On remarque que 14 % des patients de notre série ont arrêté leur traitement par Imurel à cause de l'échec thérapeutique.

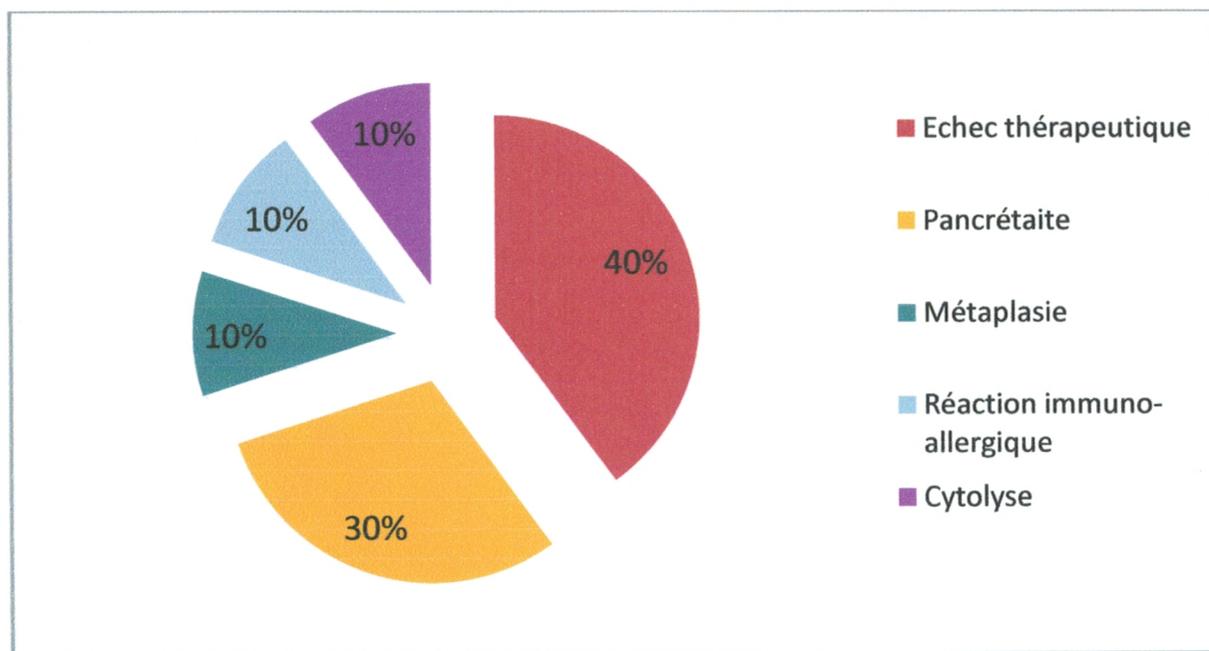
La pancréatite reste aussi une des manifestations secondaires au traitement immunosuppresseur qui impose l'arrêt immédiat et la non reprise de l'Imurel( **Figure 67**).



**Figure 67** : les causes d'Arrêt d'Imurel dans notre série.

On constate que les malades de notre série ont du arrêter le traitement par Imurel dans 40% des cas à cause de l'échec thérapeutique et dans 30% des cas à cause de pancréatite.

La cytolyse, la métaplasie et la réaction immuno-allergique sont d'autres éléments qui ont conduits à l'arrêt de la thérapeutique immunosuppresseur (**Figure 68**).



**Figure 68:** les causes d'arrêt d'Imurel.

# Chapitre VII

## Discussion

## VII– Discussion :

### VII–1. La prévalence :

La prévalence des MICI algérienne est de  $22,35.10^5$  /an. (1)

On remarque que la prévalence des MICI en Algérie est nettement inférieure à celle de la France : série de Beaugerie/L et AL. Lancet 2009 7j 375 enquête :  $225.10^5$ /an.

### VII–2. L'incidence :

De même, l'incidence des MICI en Algérie est inférieure à celle de la France  $1,49.10^5$ /an contre  $8.10^5$ /an. Ceci est expliqué par un gradient décroissant nord-sud.

### VII–3. Sexe-ratio :

Dans notre étude, il est de 12H/18F (0,66) : c'est des chiffres approximativement voisins ce qui rend l'étude comparative plus significative

L'étude faite par N. Naija au niveau de service d'hépatogastroentérologie de l'hôpital DE Rabta Tunis a trouvé un sexe-ratio de 1,1 avec une prédominance masculine (20/18).

La RCUH dans toutes les séries est masculine, cependant dans notre série on ne dispose d'aucun homme.

### VII–4. L'âge :

La moyenne d'âge de nos malades était de  $36,3 \pm 12$  ans avec des extrêmes allant de 22 à 66 ans ; et un pic de fréquence entre 20 et 29 ans

Notre série est jeune par rapport à la série française de Beaugerie/L et AL. Lancet 2009 7j 375 enquête ou l'âge moyen était de 41,5 ans et la série de Amal Grati (service de gastroentérologie hôpital Mohammed Taher Maamouri Nabeul Tunisie) ou l'âge moyen était de 47,7 ans.

Elle peut être comparée à celle N. Naija faite au niveau de service d'Hépatogastroentérologie de l'hôpital DE Rabta Tunis où l'âge moyen était de 30 ans avec des extrêmes allant de 15 à 58 ans. (Voir Tableau 10)

**Tableau 10 :** tableau comparatif de l'âge des patients de notre série avec d'autres séries publiées.

	Notre étude	Etude 1 (ans)	Etude 2 (ans)	Etude 3 (ans)
<b>L'âge moyen</b>	<b>36,3</b>	41,5	30	47,7
<b>Les âges extrêmes</b>	<b>22-66</b>	-	15-58	21-75

**Etude 1 :** série de Beaugerie/L et AL. Lancet 2009 7j 375 enquête

**Etude 2 :** N. Naija service d'Hépatogastroentérologie de l'hôpital DE Rabta Tunis

**Etude 3 :** Série d'Amal Grati service de gastro-entérologie hopital Mohammed Taher Maamouri Nabeul Tunisie

### VII-5. Poids :

Le poids moyen des patients de notre série (59,63 Kg) est supérieur à celui de la série d'Amal Grati (service de gastro-entérologie hôpital Mohammed Taher Maamouri Nabeul Tunisie) qui est de 42,03Kg.

### VII-6. Le type de MICI :

On constate que dans notre série il y'a une prédominance de la MC (83%) par rapport à la RCUH (17%) avec absence de colites indéterminées. Cette prédominance a été également observée dans la série de N.Naija.

De même, dans la série Beaugerie/L et AL. Lancet 2009 7j 375 enquête il y'avait une prédominance de la MC mais non significative par rapport à notre série. De plus, dans cette série, il y a la présence de colites indéterminées (3%).

Par contre dans la série d'Amal Grati , il y' avait une prédominance de la RCUH. (Voire Tableau 11)

**Tableau 11:**tableau comparatif de pourcentage de la MC, la RCH et la CI dans notre série par rapport aux autres séries publiées.

Le type de MICI	Notre étude %	Etude 1 %	Etude 2 %	Etude 3 %
<b>MC</b>	<b>83</b>	54	41	92
<b>RCH</b>	<b>17</b>	43	59	8
<b>CI</b>	<b>0</b>	3	0	0

**Etude 1 :** Série Beaugerie/L et AL. Lancet 2009 7j 375 enquête

**Etude 2 :** Série d'Amal Grati service de gastroentérologie hôpital Mohammed Taher Maamouri Nabeul Tunisie

**Etude 3 :** Série de N.Naija service d'Hépatogastro-entérologie d'hôpital de Rabta Tunis.

### VII-7. Les indications :

Dans notre série, les indications d'Imurel sont surtout en postopératoires (50%) suivies de fistules (40%). Par contre, dans la série N.Naija, la majorité des indications d'Imurel sont dues aux fistules suivies de poussées graves. (Voire Tableau12)

**Tableau 12** : tableau comparatif de pourcentage des indications d'imurel dans notre série par rapport aux autres séries publiées

	Notre étude (%)	Etude 1 (%)
<b>corticodépendance</b>	<b>30</b>	5,26
<b>corticorésistance</b>	<b>16,67</b>	0
<b>Postopératoire</b>	<b>50</b>	10,55
<b>Poussées rapprochées</b>	<b>3,33</b>	0
<b>Poussées graves</b>	<b>0</b>	21,05
<b>Fistules</b>	<b>40</b>	31,57
<b>MC étendue</b>	<b>0</b>	10,55
<b>Traitement d'entretien d'une colite grave</b>	<b>0</b>	15,78

**Etude 1** : Série N.Naija service d'Hépto- gastro-entérologie d'hôpital de Rabta-Tunis

## VII-8. Les effets secondaires :

### VII-8.1. Les manifestations hématologiques :

Dans notre étude les thrombopénies et les pancytopénies sont moins fréquentes que dans l'étude d'Amal Grati.

Les neutropénies dans notre série sont légèrement plus fréquentes que dans la série d'AGA. ECCO. Connell WR SFED.

Dans notre série, on a signalé la présence marquée de l'anémie et de lymphopénie. Ces effets secondaires n'ont pas été rapportés dans les études qu'on a utilisées pour réaliser la discussion.

On a constaté que plus on est jeune plus on fait des anémies (**Tableau13**) :

**Tableau13** : tableau comparatif de pourcentage des manifestations hématologiques causées par imurel dans notre série par rapport aux autres séries publiées.

	Notre étude %	Etude 1 %	Etude 2%
Anémie	63,33	-	-
Neutropénie	6,67	-	2-5
Lymphopénie	20	-	-
Thrombopénie	6,67	9,52	-
Pancytopénie	3,33	9,52	-

**Etude 1** : Série d'Amal Grati service de gastroentérologie hopital Mohammed Taher Maamouri Nabeul Tunisie.

**Etude 2**: AGA. ECCO. Connell WR SFED.

**VII-8.2. Troubles digestifs :**

- Les nausées dans notre série sont très fréquentes (53,34%) comparativement à la série de N. Naija.
- Les diarrhées dans notre étude sont 3 fois plus observées que dans la série de Beaugerie/L et AL.
- Plus on est jeune, plus on fait des troubles digestifs. (Tableau 14).

**Tableau 14 :** tableau comparatif de pourcentage des troubles digestifs causées par imurel dans notre série par rapport aux autres séries publiées.

	Notre étude %	Etude 1%	Etude 2%
Nausées	53,34	13,33	Très fréquentes
Vomissements	23,33	-	Très fréquentes
Douleurs abdominales	40	-	-
Diarrhées	26,67	-	10

**Etude 1 :** N. Naija au niveau de service d’Hépatogastro-entérologie d’hôpital de Rabta-Tunis.

**Etude 2 :** Série Beaugerie/L et AL. Lancet 2009 7j 375 enquête.

**VII-8.3. Manifestations allergiques :**

Dans notre série les manifestations allergiques occupent une place importante dans le chapitre des effets secondaires, cependant dans les séries trouvées, ces manifestations ne sont représentées qu’au taux de 10% (Série Beaugerie/L et AL. Lancet 2009 7j 375 enquête).

**VII-8.4. Pancréatite :**

On remarque que dans notre série la pancréatite est beaucoup plus observée par rapport aux autres séries citées si dessous (voire Tableau 15).

**Tableau 15 :** tableau comparatif de pourcentage de pancréatite causée par imurel dans notre série par rapport aux autres séries publiées.

	Notre 1 %	Etude 1 %	Etude 2 %	Etude 3 %	Etude 4 %
Pancréatite	10	2,63	4,54	3-5	4

**Etude 1 :** N. Naija au niveau de service d’Hépatogastro-entérologie hôpital de Rabta- Tunis.

**Etude 2 :** Série d’Amal Grati service de gastroentérologie hôpital Mohammed Taher Maamouri Nabeul Tunisie.

**Etude 3 :** Mariane Kavitchi Krétail.

**Etude 4 :** SFED (Thiopurine et MICI).

### VII–8.5. Affections hépatiques :

Le pourcentage des affections hépatiques dans notre série est approximativement 1/3 des affections hépatiques observées dans la série d'Amal Grati. Par contre, il est 3 fois supérieur à celui observé dans l'étude de Mariane Kavitchi Krétail. (voire Tableau16 ).

**Tableau 16** : tableau comparatif de pourcentage des affections hépatiques causées par imurel dans notre série par rapport aux autres séries publiées.

	Notre étude	Etude 1	Etude 2
<b>Affections hépatiques (cytolyse)</b>	<b>3,33</b>	9,09	1

**Etude 1** : Série d'Amal Grati service de gastroentérologie hôpital Mohammed Taher maamouri Nabeul Tunisie.

**Etude 2** : Mariane Kavitchi Krétail.

### VII–8.6. Les infections :

Les infections sont quand même rares mais plus marquées chez les femmes.

Une série a parlé d'un cas de CMV par contre dans notre étude , les infections sont représentées par des abcès dentaires, infections génitales, infections fongiques et des surinfections des plaies puisque notre série est composée en majorité de patients qui ont subi une intervention chirurgicale.

### VII–8.7. Manifestations dermatologiques :

- Plus de 50% des patients ont signalé une perte de cheveux partielle ou massive. elle est approximativement 3 fois plus fréquente chez les femmes par rapport aux hommes.
- Plus on est jeune, plus on fait des pertes de cheveux.
- En plus, un cas de brûlure cutanée dans notre série a été signalé.
- Dans aucune série publiée, ces manifestations n'ont été signalées.
- 

### VII–8.8. Asthénie :

L'asthénie est fréquente dans plus d'un 1/3 des cas marquée chez une femme. Plus on est jeune, plus on développe des asthénies.

Aucune série n'en fait mention, est-ce que ces signes ont été rattachés aux MICI ou ils n'ont pas été l'objet d'un questionnaire approfondi.

**VII-8.9. Céphalées :**

- Un cas mentionné.

**VII-8.10. Frissons :**

Un cas mentionné.

**VII-8.11. Modifications architecturales :**

La métaplasie est signalée chez une femme âgée de 55 ans représentée par une métaplasie du col utérin.

**VII-8.12. Cancers :**

Aucun cas de cancer n'a été rapporté dans notre série. Par contre dans les autres séries, il y' a eu mis en évidence la présence de lymphome et de cancer colorectal (Voire Tableau 17).

**Tableau 17 :** tableau comparatif de pourcentage des différents types de cancer pouvant être causées par imurel dans les différents séries publiées.

	Notre étude %	Etude 1 %	Etude 2 %	Etude 3 %
<b>Cancer colorectal</b>	<b>0</b>	0,4	-	-
<b>Lymphome</b>	<b>0</b>	-	0,4	0,11

**Etude 1 :** Série d'Amal Grati service de gastroentérologie hôpital Mohammed Taher maamouri Nabeul Tunisie.

**Etude 2 :** Abdellaoui F service de gastro-entérologie Sahloul. Sousse Tunisie.

**Etude 3 :** Cohorte française CESAME .

Dans la cohorte française CESAME, 23 cas de lymphomes sur 20.000 patients sous Imurel ont été signalé.

### VII-9. Fermeture des fistules :

Dans notre série, un tiers des fistules se sont fermées sous Imurel alors que dans l'étude de Person and al . Ann Int, plus de la moitié (54%) des fistules se sont améliorées.

### VII-10. La tolérance à l'Imurel :

Nos malades plus ou moins tolèrent l'azathioprine les jeunes encore plus.

### VII-11. Succès :

Notre série est dans les normes des succès puisqu'il doit être entre 41 et 96%.

### VII-12. Echec à l'Imurel :

On remarque que le taux d'échec thérapeutique observé dans notre étude est approximativement la moitié de celui observé dans l'étude de N. Naija. (Voire Tableau18 )

**Tableau 18** : tableau comparatif de taux d'échec à l'imurel dans notre série par rapport aux autres séries publiées

	Notre étude %	Etude 1 %
Echec à l'Azathioprine	13,33	28,9

**Etude 1** : N. Naija au niveau de service d d'Hépatogastro-entérologie hôpital de Rabta-Tunis

### VII-13. Arrêt d'Imurel :

On remarque que les femmes arrêtent leur traitement par Imurel approximativement quatre fois plus que les hommes.

Nous ne possédons aucune étude clinique pour comparer avec nos chiffres.

Probablement parce qu'ils switchent avec le 6-MP (autre immunosuppresseur).

# **CONCLUSION**

## Conclusion de l'étude :

- 1- L'Algérie a une incidence faible suite au gradient nord-sud
- 2- La population de notre étude est jeune.
- 3- Dans notre série les femmes sont prédominantes.
- 4- La maladie de Crohn est plus marquée.
- 5- La RCUH dans toutes les séries est masculine, cependant dans notre série on ne dispose d'aucun homme.
- 6- Les deux indications majeures de la prescription de l'Imurel restent :
  - Post-opératoire
  - FistulesLa corticodépendance reste en troisième position et surtout pour les RCUH.
- 6- les manifestations secondaires sont plus notées dans notre série.
- 7- Plus de la moitié de nos patients sous Imurel ont développé une anémie, elle est précoce, survenant dans les deux premières semaines pour atteindre son maximum en 45 jours. Les femmes sont 5 fois plus sujettes à cette symptomatologie. Un traitement substitutif de fer a généralement réglé le problème. Plus on est jeune, plus on risque de faire une anémie. Les malades qui présentaient déjà une anémie avant le traitement sont plus susceptibles de développer une autre pendant le traitement.
- 8- Les thrombopénies et les leucopénies sont moins fréquentes que les autres séries cependant elles sont précoces et peuvent évoluer en fluctuation.
- 9- Les troubles hématologiques généralement ne constituent pas une cause d'arrêt de l'Imurel.
- 10- Les troubles digestifs n'ont pas été signalés dans les autres séries cependant elles existent dans notre travail. Ils sont gérés symptomatiquement. Ils sont bien plus fréquents chez les femmes et sont surtout l'apanage des sujets de moins de 40 ans.
- 11- Les manifestations allergiques sont plus marquées dans notre travail. Les femmes sont les plus touchées. Les douleurs articulaires et musculaires sont plus fréquentes chez les jeunes.
- 12- La pancréatite aiguë est plus marquée dans notre série par rapport aux autres publiées et elle a été l'une des causes de l'arrêt précoce sans envisager une éventuelle reprise de l'Imurel . plus on est jeune, plus on risque d'en faire une.

- 13- L'affection hépatique reste comme dans les autres séries rare. Elle est cytolytique.
- 14- Nos malades ont développé quelques infections non signalées dans les autres séries publiées comme les abcès dentaires qui restent faciles à gérer, les infections génitales, une malade a développé une infection fongique. Notre souci majeur reste les infections des plaies post-opératoires.
- 15- La perte de cheveux reste un souci signalé chez presque tous les malades de la série de Tlemcen. Avec la remarque importante que tous nos malades avaient leurs cheveux avant le traitement, cette manifestation est aussi bien masculine que féminine mais bien plus marquée chez les femmes. Un traitement symptomatique a généralement stoppé la chute. Plus on est jeune, plus on fait cette symptomatologie. La courbe se fait dans notre série de façon décroissante lorsqu'on avance dans l'âge.
- 16- Les immunosuppresseurs peuvent induire des brûlures cutanées. Comme dans notre série ou une patiente a présenté une brûlure du cou et du visage.
- 17- Notre série ne présente aucun cancer ou lymphome, cependant, bien que le risque est faible il faut continuer à surveiller tous nos patients.
- 18- 50% de nos malades ont développé une asthénie. Cette dernière n'a été signalée dans aucune autre série et ce sont les plus jeunes qui en souffrent le plus.
- 19- Quelques manifestations rares ont été mises en évidence : céphalées, frissons, et une hypotension artérielle.
- 20- Dans les deux tiers des cas, nos malades ont pris du poids suite au traitement.
- 21- Le un tiers de nos fistules se sont tariées puis fermées suite au traitement.
- 22- Les hommes tolèrent mieux notre thérapeutique immunosuppressive et plus on est jeune, plus on tolère mieux.
- 23- L'arrêt de l'Imurel de notre série a été important par rapport aux autres séries. Le sexe féminin est le plus touché. Les pancréatites et l'échec thérapeutique restent les deux causes les plus importantes pour stopper les immunosuppresseurs.

# **RECOMMENDATIONS**

## Recommandations :

Les effets secondaires ainsi décrits ici ne signifient toute fois pas qu'une personne manifestera la totalité ou même une partie de ces symptômes dus au traitement, mais, la survenue de ceux-ci ne doit pas effrayer le médecin traitant car une bonne prise en charge est égale à une bonne connaissance des effets secondaires et pour chaque manifestation, il y'a une conduite à tenir dans le but de continuer le traitement immunosuppresseur pour aboutir à une quiescence de la maladie. Pour cela, nous nous proposons quelques recommandations :

- 1- Ne pas retarder l'indication d'un immunosuppresseur.
- 2- Eliminer une infection avant l'introduction du traitement.
- 3- Vaccination selon un calendrier bien codifié.
- 4- Toujours envisager un bilan préthérapeutique.
- 5- Une surveillance biologique minutieuse.
- 6- Prévoir les complications immuno-allergiques surtout la pancréatite.
- 7- La durée du traitement est supérieure à 4 ans (Lemann Al 2002).
- 8- Le délai d'action de l'Imurel est de 2 à 3 mois, on ne parle pas d'échec avant 6mois.
- 9- Surveillance au long cours : gynécologique, dermatologique, envisager le risque de cancer.
- 10- Les lymphomes restent à surveiller sans trop alarmer le malade car les études ont montré qu'il n'y a pas une augmentation significative par rapport à la population générale.
- 11- La grossesse : l'Imurel a un effet théorique tératogène, cependant il n'est pas recommandé d'interrompre une grossesse accidentelle.
- 12- Avant de conclure à un échec, il faut s'assurer que le traitement a été régulièrement pris à une posologie adaptée pendant au moins 3 mois.
- 13- **Les facteurs prédictifs de la survenue d'effets secondaires sont :**
  - La RCUH;
  - Le sexe féminin;
  - L'âge jeune;
  - Les perturbations hématologiques préexistantes;
  - Fistules ano-périnéales.

Pour terminer, nous dirons :

**Une bonne prise en charge du traitement = gestion des effets secondaires**

Pour cela, il est nécessaire de faire :

- Une bonne éducation des malades.
- Un bon suivi.
- Un bon soutien des malades (infirmiers et psychologues).
- Réunir une équipe pluridisciplinaire : gastro-entérologue, ophtalmologue, gynécologue, hématologue, dermatologue, et surtout inclure le pharmacien qui peut être d'un apport considérable.

## Liste des Abréviations

<b>4-ASA</b>	: Para-aminosalicylate de sodium
<b>5-ASA</b>	: Acide-5-aminosalicylique
<b>6-MMP</b>	: 6-méthylmercaptapurine
<b>6-MP</b>	: 6-mercaptapurine
<b>6-TGDP</b>	: 6-thioguanosine diphosphates
<b>6-TGMP</b>	: 6-thioguanosine monophosphate
<b>6-TGN</b>	: 6-thioguanine nucleotides
<b>6-TGTP</b>	: 6-thioguanosine triphosphates
<b>6-TIMP</b>	: 6-thioinosine monophosphate
<b>6-TXMP</b>	: 6-thioxanthosine monophosphate
<b>ADN</b>	: acide désoxyribonucléique
<b>AFSSAPS</b>	: Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
<b>AINS</b>	: anti-inflammatoires non stéroïdiens
<b>AMM</b>	: Autorisation de mise sur le marché
<b>AP-1</b>	: Activator Protein 1
<b>ARN</b>	: acide ribonucléique
<b>ASCA</b>	: Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies
<b>ASLC</b>	: Acute self-limited colitis
<b>ASP</b>	: abdomen sans préparation
<b>ATG</b>	: anti-thymocytes globulines
<b>ATP</b>	: adénosine-5'-triphosphate
<b>AZA</b>	: Azathioprine.
<b>BCG</b>	: vaccin bilié de Calmette et Guérin
<b>CD</b>	: cluster of differentiation
<b>CD40L</b>	: cluster of differentiation 40 ligand
<b>CDK</b>	: cycline- dépendant kinases
<b>CHU</b>	: Centre hospitalo-universitaire
<b>CRP</b>	: C-reactive protein
<b>CSF</b>	: colony stimulating factors

<b>CTLA-4</b>	: Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4
<b>CTLA4-Ig</b>	: Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4- Immunoglobulin
<b>dATP</b>	: désoxyadénosine triphosphate
<b>dGTP</b>	: désoxyguanosine triphosphate
<b>DHFR</b>	: Dihydrofolate réductase
<b>DHODH</b>	: dihydro-orotique acide déshydrogénase
<b>Erk1</b>	: extracellular signal-regulated kinases
<b>Fc</b>	: Fraction cristallisable
<b>FKBP-12</b>	: FK binding protein
<b>FRAP</b>	: FKBP-RAP associated protein
<b>GM-CSF</b>	: Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor
<b>GMP</b>	: guanosine monophosphate
<b>GR</b>	: glucocorticoïde
<b>GTP</b>	: guanosine triphosphates
<b>Hb</b>	: hémoglobine
<b>HGPRT</b>	: l'Hypoxanthine guanine phosphoribosyl transférase
<b>HNR</b>	: hyperplasie nodulaire régénérative
<b>IFN<math>\gamma</math></b>	: interféron gamma
<b>IgG</b>	: immunoglobulines de type G
<b>I-KB</b>	: inhibiteur $\kappa$ B
<b>IL</b>	: interleukine
<b>IM</b>	: intramusculaire
<b>IMP</b>	: inosine monophosphate
<b>IMP DH</b>	: inosine monophosphate déshydrogénase
<b>IRM</b>	: imagerie par résonance magnétique
<b>IS</b>	: immunosuppresseur
<b>IV</b>	: intraveineuse
<b>Jak3</b>	: janus kinase 3
<b>kDa</b>	: kilo Dalton
<b>L<sub>A</sub></b>	: lymphocyte A
<b>L<sub>B</sub></b>	: lymphocyte B
<b>LDL</b>	: low density lipoprotein

<b>MAP</b>	: mitogen activated proteins
<b>MC</b>	: maladie de Crohn
<b>Me-TIMP</b>	: méthyl-tioinosine mono-phosphate.
<b>MICI</b>	: Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales.
<b>MIP</b>	: macrophage inflammatory proteins
<b>MMF</b>	: mycophénolate mofétil
<b>MPA</b>	: l'acide mycophenolique
<b>mTOR</b>	: mammalian target of rapamycine
<b>NFAT</b>	: nuclear factor of activated T cells
<b>NF-<math>\kappa</math>B</b>	: nucleor factor- kappa B
<b>OCT-1</b>	: Octamer Binding Transcription Factor 1
<b>ONU</b>	: Organisation des Nations unies
<b>PAI</b>	: plasminogen activator inhibitor-1
<b>PANCA</b>	: Perinuclear Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies
<b>PBH</b>	: Ponction Biopsie Hépatique
<b>pH</b>	: potentiel hydrogène
<b>PKC</b>	: Protein kinase C
<b>PRPP</b>	: Phosphoribosyl pyrophosphate
<b>PRPP-AT</b>	: Phosphoribosyl pyrophosphate amidotransferase
<b>RAFT</b>	: RAP FKBP-12 target
<b>Rantes</b>	: Regulated on Activation, Normal T cell Expressed and Secreted
<b>RCUH</b>	: rectocolite ulcéro-hémorragique.
<b>RI</b>	: réponse immunitaire
<b>ROR</b>	: Rougeole-Oreillons-Rubéole
<b>SIDA</b>	: syndrome de l'immunodéficience acquise
<b>SII</b>	: syndrome de l'intestin irritable
<b>sIL-15R<math>\alpha</math></b>	: soluble interleukine 15 récepteur alpha
<b>Stat5</b>	: Signal Transducer and Activator of Transcription 5
<b>TB</b>	: tuberculose
<b>TCR</b>	: T cell receptor
<b>TDM</b>	: tomodensitométrie
<b>TGF<math>\beta</math></b>	: transforming growth factor

<b>TH</b>	: T helper
<b>TNF<math>\alpha</math></b>	: Tumor Necrosis Factor alpha
<b>TPMT</b>	: thiopurine-méthyl-transférase.
<b>VIH</b>	: virus de l'immunodéficience humaine
<b>VS</b>	: Vitesse de sédimentation
<b>XO</b>	: xanthine oxydase

## Liste des figures

**Figure 1 :** Prévalence des MICI dans le monde (Source ONU)

**Figure 2 :** l'impact des facteurs environnementaux sur la pathogénèse des MICI

**Figure 3:** Occlusion intestinale liée à une maladie de Crohn iléale.

**Figure 4 :** La structure chimique de Sulfasalazine.

**Figure 5 :** La structure chimique de l'*Olsalazine*

**Figure 6 :** La structure chimique de la *mésalazine*

**Figure 7 :** La structure chimique de *4-ASA*

**Figure 8:** les anti-TNF $\alpha$

**Figure 9:** Sites d'action des principales classes d'immunosuppresseurs

**Figure 10 :** structure chimique de *Tacrolimus*

**Figure 11:** le mécanisme d'action anticalcineurines

**Figure 12:**Le mécanisme d'action des inhibiteurs des effets de l'IL-2

**Figure 13:** Le mécanisme d'action des effets prolifératifs induits par l'IL-2

**Figure 14:** Structure de lefunomide (2D à gauche et 3D à droite)

**Figure 15 :** la structure de l'AZA.

**Figure 16 :** structure de la 6-MP

**Figure 17 :** la structure de mycophénolate mofétil.

**Figure 18 :** mécanisme d'action de Mycophénolate mofétil

**Figure 19 :** la structure de méthotrexate

**Figure 20 :** la répartition des patients en fonction de type de MICI.

**Figure 21 :** la répartition des MICI en fonction de tranches d'âges.

**Figure 22:** la répartition en fonction de tranches d'âges et de type de MICI.

**Figure 23 :** la répartition des patients en fonction du sexe.

- Figure 24 :** Répartition des MICI selon le sexe.
- Figure 25 :** Les indications d'Imurel en fonction du sexe et de type de MICI
- Figure 26 :** Les manifestations hématologiques causées par Imurel en fonction du sexe
- Figure 27 :** Variation du taux d'hémoglobine en fonction du temps chez une patiente sous Imurel.
- Figure 28 :** Variation du taux de lymphocytes en fonction du temps chez un patient sous Imurel
- Figure 29 :** Variation du taux des neutrophiles en fonction du temps chez une patiente sous Imurel
- Figure 30 :** Variation du taux de plaquettes en fonction du temps chez une patiente sous Imurel
- Figure 31 :** La gestion de l'anémie résultante d'un traitement par l'Imurel.
- Figure 32 :** Les troubles digestifs causés par Imurel en fonction du sexe.
- Figure 33 :** la gestion des nausées et des vomissements résultants d'un traitement par l'Imurel.
- Figure 34 :** la gestion des diarrhées et des douleurs abdominales résultantes d'un traitement par l'Imurel.
- Figure 35 :** Les manifestations allergiques causées par Imurel en fonction du sexe
- Figure 36 :** La gestion de l'éruption cutanée résultante d'un traitement par l'Imurel.
- Figure 37 :** La gestion de la fièvre cutanée causée par Imurel.
- Figure 38 :** la gestion des douleurs articulaires causées par Imurel.
- Figure 40 :** Affections hépatiques causées par Imurel en fonction du sexe
- Figure 41 :** Infections causées par Imurel en fonction du sexe
- Figure 42 :** Manifestations dermatologiques causées par Imurel en fonction du sexe
- Figure 43 :** La gestion de la perte de cheveux causée par Imurel.
- Figure 44 :** Métaplasie causée par Imurel en fonction du sexe.
- Figure 45 :** Asthénie causée par Imurel en fonction du sexe.
- Figure 46:** Céphalées causées par Imurel en fonction du sexe.
- Figure 47 :** Frissons causées par Imurel en fonction du sexe.
- Figure 48 :** Arrêt d'Imurel en fonction du sexe.
- Figure 49:** Répartition des MICI selon l'âge et le sexe.

**Figure 50:** Les manifestations hématologiques causées par Imurel en fonction de tranches d'âge.

**Figure 51:** Les troubles digestifs causés par Imurel en fonction de tranches d'âge

**Figure 52:** Les manifestations allergiques en fonction de tranches d'âge.

**Figure 53:** Pancréatite causée par Imurel en tranches d'âge.

**Figure 54:** Affections hépatiques causées par Imurel en fonction de tranches d'âge.

**Figure 55:** Infections causées par Imurel en fonction de tranches d'âge.

**Figure 56:** Manifestation dermatologiques causées en fonction de tranches d'âge.

**Figure 57:** Métaplasie causée par Imurel en fonction de tranches d'âge.

**Figure 58:** Modifications architecturales anatomopathologiques chez les femmes de notre série.

**Figure 59:** Asthénie causée par Imurel en fonction de tranches d'âge.

**Figure 60 :** Céphalées causées par Imurel en fonction tranches d'age.

**Figure 61:** Frissons causées par Imurel en fonction de tranches d'âge.

**Figure 62 :**La tolérance à Imurel en fonction du sexe.

**Figure 63:** La tolérance à l'Imurel en fonction de tranches d'âge.

**Figure 64 :** L'influence de l'Imurel sur le poids des malades.

**Figure 65:** L'évolution des fistules sous Imurel.

**Figure 66:** L' arrêt d'Imurel en fonction de tranches d'âge.

**Figure 67:** Les cause de l'arrêt d'Imurel dans notre série.

**Figure 68:** Les cause de l'arrêt d'Imurel.

## Liste des tableaux

**Tableau 1 :** Principales Manifestations Extradigestives des MICI

**Tableau 2 :** Principaux diagnostics différentiels pour la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn.

**Tableau 3 :** Classification des immunosuppresseurs selon leur mécanisme d'action

**Tableau 4 :** la répartition des patients en fonction de type de MICI.

**Tableau 5 :** la répartition des MICI en fonction de tranches d'âge.

**Tableau 6 :** Répartition des patients selon le sexe.

**Tableau 7 :** Répartition des MICI selon le sexe

**Tableau 8 :** Les indications des MICI en fonction du sexe et de type de MICI.

**Tableau 9:** L'âge moyen selon le sexe.

**Tableau 10:** tableau comparatif de l'âge des patients de notre série avec d'autres séries publiées

**Tableau 11:** tableau comparatif de pourcentage de la MC, la RCUH et la CI dans notre série par rapport aux autres séries publiées.

**Tableau 12:** Tableau comparatifs des po des indications d'Imurel dans notre série par rapport aux autres séries publiées.

**Tableau 13:** Tableau comparatif des pourcentages des manifestations hématologiques causées par Imurel par rapport aux autres séries publiées.

**Tableau 14:** Tableau comparatif des troubles digestifs causées par Imurel par rapport aux autres séries publiées.

**Tableau 15:** Tableau comparatif de pourcentage de pancréatite causée par Imurel dans notre série par rapport aux autres séries publiées.

**Tableau 16:** Tableau comparatif de pourcentage des affections hépatiques causées par Imurel dans notre série par rapport aux autres séries publiées.

**Tableau 17:** Tableau comparatif de pourcentage des différents types de cancer pouvant êtres causé par Imurel dans les différentes séries publiées.

**Tableau 18:** Tableau comparatif de taux d'échec à l'Imurel dans notre série par rapport aux autres séries publiées.

# **BIBLIOGRAPHIE**

## Bibliographie :

1. Department of Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, Charité Medical Centre, Virchow Hospital, Medical School of the Humboldt-University of Berlin, 13344 Berlin, Germany (D C Baumgart MD); and Department of Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, MN 55905, USA (Prof W J Sandborn MD). *Lancet* 2007; 369: 1641–57.
2. Langholz E, Mukholm P, Davidsen M, Nielsen OH and Binder V. Changes in extent of ulcerative colitis : a study on the course and prognostic factors. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31:260-6.
3. Joseph B. Kirsner : The Historical Basis of the Idiopathic Inflammatory Bowel Diseases ; *inflammatory Bowel Diseases*. 1995, 1:2-26 0.
4. EDWARD V. LOFTUS : Clinical Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease: Incidence, Prevalence, and Environmental Influences, *JR. GASTROENTEROLOGY*. 2004 ;126:1504–1517.
5. "hépatogastroentérologie médicale et chirurgicale" J.Lefevre , A.Galbois , M.Rudler
6. Pr Denis Franchi mont, ULB-Erasme.
7. Louis E, Collard A, Oger AF, Degroote E, Aboul Nasr El Yafi FA and Belaiche J. Behaviour of Crohn disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut* 2001; 49:777-82.
8. Burrill B, Ginzburg L, Gordon D, Oppenheimer A. *JAMA*. L'Iléite régionale, une entité pathologique et clinique. 1932; 99:1323-1329.
9. Nguyen NC, Torres EA and Regueiro M et al. Inflammatory bowel disease characteristics among African Americans, Hispanics, and non-Hispanic Whites: characterization of a large North American cohort. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:1012-1023.
10. Russel RK and Satsangi J. IBD: a family affair. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; 18:525-539.
11. Hampe J, Heymann K, Krawczak M and Schreiber S. Association of inflammatory bowel disease with indicators for childhood antigen and infection exposure. *Int J Colorectal Dis* 2003;18:413-417.
12. Mawdsley JE and Rampton DS. Psychological stress in IBD: new insights into pathogenic and therapeutic implications. *Gut* 2005, 53, suppl V: V1-V16.

13. Selby WS, Griffin S, Abraham N, Salomon MJ, Appendectomy protects against development of ulcerative colitis but does not affect its course. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:2834-2838.
14. Suhal S. Mahid, MRCS, PhD, Kyle S. Minor, BA, Roberto E. Soto, Carlton A. Hornung, PhD, MPH and Susan Galandiuk, MD. Smoking and inflammatory Bowel disease: A Meta-analysis. *Mayo Clin Proct* 11 2006; 81:1462-1471.
15. Bernstein CN, Blanchard FF, Rawsthornen P et al. The prevalence of extraintestinal disease in inflammatory bowel disease: a populationbased study. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1116- 1122.
16. WILLIAM BERREBI. 2006. Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique (item 118). In : *Hépatologie Gastro-entérologie*. Paris : ESTEM , 40-56
17. Commission MICI du CREGG.2007. Les signes de la maladie. In : *Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales*. Marseille : 41- 43
18. Maladies inflammatoires chroniques intestinales : une approche globale. World Gastroenterology Organisation global guidelines. Juin 2009.
19. Crohn's disease. CT scan. Pelvic abscess (arrow).
20. Saussure P., Bouhnik Y. Maladie de Crohn de l'adulte. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Gastro-entérologie, 9-057-G-10, 2007
21. Gore RM, Laufer I. Ulcerative and granulomatous colitis : idiopathic inflammatory bowel disease. In : Gore RM, Levine MS, Laufer I, eds, *Textbook of gastrointestinal radiology*. Philadelphia : Saunders, 1994: 1098-141.
22. Dr. Philippe BAUMER
23. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W et al. SONIC: a randomized, double-blind, controlled trial comparing infliximab and infliximab plus azathioprine in patients with Crohn's disease naïve to immunomodulators and biologic therapy. *UEGW* 2008.
24. Hommes D, Baert F, van Assche G, Caenepeel F, Vergauwe P, Tuynman H, De Vos D, van Deventer S, Stitt L, Rutgeerts P. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomized trial, *Lancet* 2008; 371:660-667.
25. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Cosnes J. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006;130:650-6.

26. Hanauer SB, Stromberg U. Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease: a metaanalysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2:379–388.
27. 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; 100:345–353.
- 28 Baudrand M, Bonaz B. Pharmacie clinique et thérapeutique : traitement de la recto-colite ulcéro-hémorragique et de la maladie de Crohn. Elsevier Masson, 2008 ; 247-64.
29. Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT). Consulté le 15 octobre 2009.
30. Modigliani R, Mary JY, Simon JF, Cortot A, Soulé JC, Gendre JP, et al. Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease: evolution on prednisolone. *Gastroenterology* 1990 ; 98 : 811-8.μ
- 31 =41 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 of intestinal surgery. *Gut* 2005; 54: 237-41.
32. Colombel J-F, Yazdanpanah Y, Laurent F, Houcke P, Delas N, Marquis P. *Qualité de vie dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Gastroentérologie clinique et biologique. 1996, vol. 20, no12, pp. 1071-1077.*
- 33 Arnaud Bourreille. Hépatogastro. Volume 17, 29-34, Avancées dans la prise en charge des MICI en 2010, mini-revue
34. S P L Travis et al, European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management, for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO), *Gut* 2006; 55(Supplement 1): i16-i35.
35. Ehrenpreis ED, Kane SV, Cohen LB. Thalidomide therapy for patients with refractory Crohn's disease: an open-label trial. *Journal of clinical gastroenterology* 2002; vol. 35:149-150.
36. Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JP. Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an intervention study. *Gastroenterology* 2001; 120:1093-9.
37. Post S, Betzler M, von Ditfurth B, Schurmann G, Kuppers P, Herfarth C. Risks of intestinal anastomoses in Crohn's disease. *Ann Surg* 1991; 213:37-42.
38. Michelassi F, Block GE. Surgical management of Crohn's disease. *Adv Surg.* 1993; 26:307-22.

39. Williams JG, Wong WD, Rothenberger DA, Goldberg SM. Recurrence of Crohn's disease after resection. *Br J Surg* 1991;78:10-9.
- 40 Karoui M. Traitement chirurgical de la maladie de Crohn, Service de chirurgie générale et digestive, Hôpital Henri Mondor, 2004.
- 41 .Pharmetude.
42. *Yvon Lebranchu Gilles Blancho, Jacques Dantal, Jean Luc Taupin.*. Cibles et mécanismes d'action des immunosuppresseurs.
43. Dictionnaire Vidal 2004.
44. Pharmacorama est une véritable encyclopédie en ligne de Pharmacologie, œuvre de Pierre Allain, Professeur Honoraire de la Faculté de Médecine d'Angers et auteur de plusieurs ouvrages de référence.
45. Barros EJ et al. 1987 ; English J et al. 1987
46. Mihatsch MJ et al. 1988.
47. McKEE M, SEGEV D, WISE B et al. Initial experience with FK506 (tacrolimus) in pediatric renal transplant recipients. *J Pediatr Surg*, 1997, 32 : 688-690.
48. LAWRENCE ID. Tacrolimus (FK506) : experience in dermatology. *Dermatol Ther*, 1998, 5 : 74-84.
49. REITAMO S, RISSANEN J, REMITZ A et al. tacrolimus ointment does not affect collagen synthesis : results of a single-center randomized trial. *J Invest Dermatol*, 1998, 111 : 396-398.
50. Travis SP, Stange EF, Lemann M, Oresland T, Chowers Y, Colombel JF, Gionchetti P, D'Haens G, Ghosh S, Marteau P, Mortensen NJ, Pennincks F, Gassull M. European evidence based consensus : the current management of Ulcerative Colitis. *Journal of Crohn's and Colitis* 2008;In press.
51. Marteau Ph, Seksik P, Beaugerie L, Bouhnik Y, Reimund JM, Gambiez L, Flourié B, Godeberge Ph. Recommandations pour la pratique clinique pour le traitement de la rectocolite hémorragique. *Gastroenterol Clin Biol* 2004; 28(10 Pt 2): 955-60.
52. Stange EF, Modigliani R, Pena AS, et al. European trial of cyclosporine in chronic active Crohn's disease: a 12- month study. The European Study Group. *Gastroenterology* 1995; 109: 774-82.

53. Bouhnik Y, Alves A, Beau P, Carbonnel F, Lévy P. Traitement de la rectocolite ulcéro-hémorragique dans sa forme grave. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28 (10 Pt 2): 984-91.
54. G.Elion, la lettre de pharmacologue-Volume 12-n 9-Novembre 1998
55. Jean-Pierre Revillard P447
56. ANSTEY A. Azathioprine in dermatology : a review in the light of advances in understanding methylation pharmacogenetics. *J R Soc Med*, 1995, 88 : 155-160.
57. Lennard L, Brown CB, Fox M, Maddocks JL.. Azathioprine metabolism in kidney transplant recipients. *Br J Clin Pharmacol* 1984 ; 18 : 693-700.
58. Serre-Debeauvais F, Touraine JL. Pharmacological monitoring of azathioprine therapy in transplantation and clinical immunology vol XXIV Touraine JL et al. Elsevier Science Publishers, Amsterdam 1992 : 211-216.
- 59-Vogt MH, Stet EH, De Abreu RA, Bokkerink JP, Lambooy LH, Trijbels FJ. The importance of methylthio-IMP for methylmercaptopurine ribonucleoside (Me-MPR) cytotoxicity in Molt F4 human malignant T-lymphoblasts. *Biochim Biophys Acta* 1993;1181 : 189-194.
60. Lennard L, Van Loon JA, Weinshilboum RM.. Pharmacogenetics of acute azathioprine toxicity relationship to thiopurine methyltransferase genetic polymorphism. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46: 149-154.
61. Dubinsky MC, Hassard PV, Seidman EG, Kam LY, Abreu MT, Targan SR, Vasiliauskas EA.. An open-label pilot study using thioguanine as a therapeutic alternative in Crohn's disease patients resistant to 6-mercaptopurine therapy. *Inflammatory Bowel Disease* 2001; 7: 181- 189.
62. Travis SP, Stange EF, Lemann M, Oresland T, Chowers Y, Forbes A, D'Haens G, Kitis G, Cortot A, Prantera C, Marteau P, Colombel JF, Gionchetti P, Bouhnik Y, Turet E, Kroesen J, Starlinger M, Mortensen NJ. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006;55 Suppl 1:i16-35.
63. Caprilli R, Gassull MA, Escher JC, Moser G, Munkholm P, Forbes A, Hommes DW, Lochs H, Angelucci E, Cocco A, Vucelic B, Hildebrand H, Kolacek S, Riis L, Lukas M, de Franchis R, Hamilton M, Jantschek G, Michetti P, O'Morain C, Anwar MM, Freitas JL, Mouzas IA, Baert F, Mitchell R, Hawkey CJ. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *Gut* 2006; 55 Suppl 1:i36-58.
- 64 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.

65. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP; IBD Section, British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004; 53 Suppl 5: V1-16.
66. Ardizzone S, Maconi G, Sampietro GM, et al. Azathioprine and mesalamine for prevention of relapse after conservative surgery for Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 127: 730-40.
67. Hanauer SB, Korelitz BI, Rutgeerts P, et al. Postoperative maintenance of Crohn's disease remission with 6-mercaptopurine, mesalamine, or placebo: a 2-year trial. *Gastroenterology* 2004; 127: 723-9.
68. Groupe d'étude thérapeutique des affections inflammatoire de tube digestif GETAID : L'azathioprine et la 6-mercaptopurine.
69. Cosnes J. Traitements immunosuppresseurs chez les patients à risque. *Post-U FMC-HGE* 2007:17-30.
70. Vivarelli M, Cucchetti A, Piscaglia F, La Barba G, Bolondi L, Cavallari A, Pinna AD. Analysis of risk factors for tumor recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: key role of immunosuppression. *Liver Transpl* 2005;11:497-503.
71. O'Donovan P, Perrett CM, Zhang X, Montaner B, Xu YZ, Harwood CA, McGregor JM, Walker SL, Hanaoka F, Karran P. Azathioprine and UVA light generate mutagenic oxidative DNA damage. *Science* 2005;309:1871-4.
72. Conraads VM, Denollet J, Vorlat A, Moulijn AC, Vrints CJ. Screening for solid organ malignancies prior to heart transplantation. *Transplantation* 2001;71:1481-3.
73. Candy S, Wright J, Gerber M, Adams G, Gerig M, Goodman R. A controlled double blind study of azathioprine in the management of Crohn's disease. *Gut* 1995;37:674-8.
74. Lemann M, Mary JY, Colombel JF, Duclos B, Soule JC, Lerebours E, Modigliani R, Bouhnik Y. A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine. *Gastroenterology* 2005;128: 1812-8.
75. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Rutgeerts P. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-9.
76. Dubinsky MC. Azathioprine, 6-mercaptopurine in inflammatory bowel disease: pharmacology, efficacy, and safety. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 731-43.
77. Sandborn W, Sutherland L, Pearson D, et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000: CD000545.

78. Seksik P, Cosnes J, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Beaugerie L. Incidence of benign infections in IBD patients treated with azathioprine. *Gastroenterology* 2006;130:A-72.
79. Lemann M, Beaugerie L, Bouhnik Y, Flourie B, Reimund JM, Seksik P, Marteau P. [Practical forms for the use of the main drugs in the treatment of ulcerative colitis]. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28:1039-48.
80. JF Rahier, *et al.* European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis* 2009;3(2):47-91.
81. O.LAUNAY. Vaccination et contre-indications vaccinales. Centre d'investigation de vaccinologie Cochin Pasteur, Groupe Hospitalier COCHIN6 Saint Vincent de Paul. Assistance Publique hopitaux de Paris, INSERM. Université Paris Descartes.
82. Pierre Desreumaux Service des Maladies de l'Appareil digestif et de la Nutrition Hôpital Huriez - CHU Lille.
83. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W. American Gastroenterological Association Institute medical position statement on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006;130:935-9.
84. Present DH, Korelitz BI, Wisch N, Glass JL, Sachar DB, Pasternack BS. Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine. Along-term, randomized, double-blind study. *N Engl J Med* 1980;302:981-7.
85. A. Balamane. Thèse pour l'obtention du DESM 2010. Maladie inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin à Alger. Evolution épidémiologique et profils anatomo-cliniques et évolutif. Etude prospective.
86. Jacques COSNES. Les complications hépatiques de l'Imurel. Hôpital Saint-Antoine Service d'Hépatogastroentérologie 184, rue du faubourg Saint-Antoine 75571 PARIS

# ANNEXES

## Annexe 1: Indice de Best

	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	Somme	Coefficient multiplicateur	Total
<b>Nombre de selles liquides ou molles</b>									2	
<b>Douleurs Abdominales :</b> • Absente = 0, • Légères = 1, • moyennes = 2, • intenses = 3									2	
<b>Bien-être général :</b> • Bon = 0, • Moyen = 2, • Médiocre = 3, • Mauvais = 4, • Très mauvais = 5									2	
<b>Autres manifestations :</b>										
Arthrites ou arthralgies									20	
Iritis ou uvéite									20	
Erythème noueux, pyoderma, aphtes buccaux									20	
Fissures, fistules, abcès anal ou périrectal									20	
Autre fistule intestinale									20	
Fièvre ( > 38° dans la semaine)									20	
<b>Traitement anti-diarrhéique</b> (loperamine ou opiacés) • Non = 0, Oui = 1									30	
<b>Masse abdominale :</b> • Absente = 0, • Douteuse = 1, • Certaine = 5									10	
<b>Hématocrite* :</b> • homme : 47 - Hématocrite • femme : 42 - Hématocrite									6	
<b>Poids* :</b> 100 x (1-Poids actuel/Poids théorique)										
* Le signe doit être conservé donc ajout ou soustraction.										
									<b>Total</b>	

Un CDAI inférieur à 150 correspond à une maladie de Crohn inactive ; compris entre 150 et 450 à une maladie de Crohn active ; supérieur à 450 à une maladie de Crohn sévère.

## Annexe 2 : Indice de Truelove et Witts

	Poussée sévère	Poussée légère
Nombre de selles par jour	≥ 6 sanglantes	≤ 4 peu sanglantes
Température vespérale	≥ 37,5°C ou ≥ 37.8°C 2 j/4	Absence de fièvre
Rythme cardiaque	≥ 90 /min	Absence de tachycardie
Hémoglobine (g/dl)	=10,5	Absence d'anémie
Vitesse de sédimentation (mm/h)	≥30	<30

**Annexe 3 :** Caractéristique permettant de faire la différence entre RCUH et MC

	Caractéristiques typiques de la RCUH	Caractéristiques typiques de la MC
<b>Cliniques</b>	<p>Diarrhées fréquentes de petit volume, avec besoins impérieux</p> <p>En général, diarrhées sanglantes</p>	<p>Diarrhées accompagnées de douleurs abdominales et de malnutrition</p> <p>Stomatite</p> <p>Masse abdominale</p> <p>Lésions péri-anales</p>
<b>Endoscopiques et radiologiques</b>	<p>Inflammation colique superficielle diffuse</p> <p>Atteinte du rectum mais peut être inégale</p> <p>Erosions et ulcères superficiels</p> <p>Saignement spontané</p>	<p>Lésions asymétriques transmurales</p> <p>Principalement atteinte de l'iléon et du côlon droit</p> <p>Aspect pavimenteux</p> <p>Ulcères longitudinaux</p> <p>Fissures profondes</p>
<b>Histopathologiques</b>	<p>Inflammation diffuse de la muqueuse ou de la sous-muqueuse</p> <p>Déformation de l'architecture des cryptes</p>	<p>Inflammation granulomateuse</p> <p>Fissures ou ulcères aphtoïdes présents ; inflammation transmurale fréquente</p>
<b>Marqueurs sérologiques</b>	<p>Anticorps anticytoplasme des polynucléaires</p>	<p>Anticorps anti-<i>Saccharomyces cerevisiae</i></p>

**Annexe 4: Fiche d'exploitation**

**CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE TLEMCEM**  
**SERVICE HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE**

**L'encadreur : Dr. DIB. F**

**N° : .....**

**Fiche d'exploitation**

**Nom : .....** **N° Tel : .....**

**Prénom : .....**

**Age : .....**

**Sexe :**     Homme     Femme

**Origine géographique : .....**

**Profession : .....**

**Maladies familiales :**  Oui     Non

**Type de MICI :**  MC     RCH     C IND

**Indication d'Imurel :**  Corticorésistance

Corticodépendance

Postopératoire

Poussées rapprochées

Poussées graves

Fistules : • entérocutanées

• entérovésicales

• périanales

• entéroentériques

• entérovaginales

**Poids initial** :.....kg

**L'interrogatoire :**

✓ Antécédents d'infections :  Bactériennes : .....

Virales :.....

Fongique:.....

✓ Séjour ou voyage en zone tropicale :  Oui  Non

✓ Antécédent de tuberculose latente ou active :  Oui  Non

✓ Antécédent de lupus :  Oui  Non

✓ Grossesse évolutive :  Oui  Non

✓ Néoplasie récente :  Oui  Non

✓ Antécédent de pancréatite:  Oui  Non

✓ Insuffisance rénale :  Oui  Non

✓ Insuffisance hépatique :  Oui  Non

**L'examen physique : Foyer infectieux:**

Dentaire

Urinaire

Cutané

ORL

**Le bilan pré-thérapeutique :**

✓ FNS : Le nbr de Neutrophiles initial :  Normal  perturbé .....

Le nbr de Lymphocytes initial:  Normal  perturbé.....

Le nbr d'Eosinophiles initial :  Normal  perturbé.....

Le nbr de globules rouge initial:  Normal  perturbé.....

Le nbr de plaquettes initial :  Normal  perturbé.....

✓ CRP initiale:  Négative  Positive.....

✓ Bilan hépatique : ASAT initiale:  Normale  perturbée.....

ALAT initiale:  Normale  perturbée.....

PAL initiale:  Normale  perturbée.....

GGT initiale :  Normale  perturbée.....

BL initiale :  Normale  perturbée.....

✓ Créatinine initiale :  Normale  Perturbée.....

✓ Lipasémie initiale :  Normale  Perturbée.....

✓ IDR :  Négative  Positive.....

✓ Sérologie :  VZV :.....  EBV :.....

CMV:.....  VHB :.....

VHC:.....  HIV:.....

✓ Beta-HCG si femme :  positif  négatif

**Date de début de traitement :...../...../.....**

**Type d'immunosuppresseur :.....**

**La dose initiale : .....mg/kg/jr**

**La dose adaptée :..... ..mg/kg/jr**

**Surveillance :**

**- Paramètres cliniques :**

✓ Poids actuel : .....kg

✓ Fermeture orifices fistuleux :  Oui  Non Date :...../...../.....

✓ Surveillance gynécologique (Frottis cervico-vaginale) :

Non fait  Fait :.....

✓ Surveillance dermatologique :  Non faite  Faite.....

✓ PBF (ponction biopsie du foie) :  Non faite  Faite.....

**- Paramètres biologiques :**

✓FNS avec numération des plaquettes :

Date	.../.../....	.../.../....	.../.../....	.../.../....	.../.../....	.../.../....
Le nbr de G .rouges						
Le Tx d'hémoglobine						
Le nbr de neutrophiles						
Le nbr de lymphocytes						
Le nbr d' eosinophiles						
Le nbr des plaquettes						

✓Bilan hépatique :

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

✓Créatinine :

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

✓Lipasémie :

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

**Tolérance :**    bonne            moyenne            mauvaise

**Effets secondaires :**

✓**Dyspnée :**            Oui                            Non

✓**Troubles gastro-intestinaux**

Nausées                    Vomissements

Diarrhées                Douleurs abdominales

**✓Perturbation de l'hémogramme :**

- Lymphopénie
- Anémie
- Neutropénie
- Thrombopénie

**✓Manifestations allergiques :**

- Rashes
- Syndrome grippal
- Diarrhée paradoxale
- Pancréatite
- Fièvre
- Douleurs articulaires
- Douleurs musculaires
- Hypotension artérielle

**✓Affections hépatiques :**

- Cytolyse
- Cholestase
- HNR

**✓Infections : .....**

- Virales :.....
- Bactériennes :.....
- Fongiques :.....

**✓Perte de cheveux :   Oui   Non**

**✓Cancers :**

- Lymphome
- Cancer :.....

**✓Autres :.....**

**Arrêt : .....**

**Cause d'arrêt: .....**

## Résumé

Les immunosuppresseurs occupent aujourd'hui une place importante dans le traitement des MICI. L'Azathioprine constitue la principale classe d'immunosuppresseurs utilisée. Il permet d'obtenir une stabilisation de la maladie dans plus de la moitié des cas.

Malgré ces succès thérapeutiques, un pourcentage non négligeable de malades est en échec thérapeutique associé à des effets secondaires indésirables qui aboutissent à des réductions des doses ou à une interruption du traitement parfois prématurée.

Les principaux effets secondaires en cause sont : les manifestations hématologique (Anémie, leucopénie, thrombopénie), les troubles digestifs (Nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées), les manifestations allergiques (éruption cutanée, fièvre, douleurs articulaires, douleurs musculaires, syndrome grippal, hypotension artérielle), Pancréatite, Affections hépatiques, Manifestations dermatologiques (chute de cheveux, brûlure cutanée), autres (asthénie, céphalées, frissons).

Ces effets secondaires peuvent modifier considérablement la qualité de vie des malades, il est donc important de les prendre en charge rapidement après leur apparition ou de tenter les anticiper.

Il apparait essentiel d'assurer une éducation thérapeutique bien adaptée de façon à ce que le malade puisse mieux comprendre son traitement et y adhérer plus facilement afin d'aboutir à une plus grande chance de rétablissement.

## Summary

Now day the immunosuppressive occupy an important place incurring chronic's intestinal inflammatory disease. The Azathioprine constitutes the main class used in immunosuppressive. It permits to obtain the stabilization of the illness in more than half of cases.

Although its therapeutic success, an important percentage of sick people have a therapeutic failure associated with secondary effects which are undesirables, and that start when reducing the doses or interrupt the treatments ea earlier.

The most important side effects are: the gastro-intestinal troubles (headache, vomiting, and diarrhea), allergic manifestation (skin eruption, fever, articular pain iscles, pain flu syndion, and high blood pressure), pancreas, hepatitis affection, dermats logic manifestations (hait lost, skin bun), cancer (lymphone, melanoma...), others (asthenia, cephal, shiver).

These multiple secondary effects may change considerably life quality of patients. So, it's important to take in charge rapidly after their appearance or try to change them. It is very important to insure a therapeutic education well adapted in a well understand it's treatments and adhere it easily in order to obtain a large opportunity to recover.