



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2016

Thèse N° 02

Prise en charge des poussées sévères au cours des maladies inflammatoires chroniques intestinales

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 08/01/2016

PAR

Mme Mounia AIT AL JAZZAR

Née le 21 février 1989 à Amizmiz

Médecin interne au CHU Mohammed VI Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Biothérapie – Ciclosporine – Colectomie – Corticothérapie – Maladie de Crohn
Poussée sévère – Rectocolite hémorragique.

JURY

Mme. L. ESSAADOUNI

Professeur de Médecine interne

PRÉSIDENTE

Mme. K. KRATI

Professeur de Gastro-entérologie

RAPPORTEUR

Mme. M. OUALI IDRISI

Professeur agrégée en Radiologie

Mme. S. OUBAHA

Professeur agrégée en Physiologie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالُوا سُبْحَنَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ

الْحَكِيمُ ﴿٣٢﴾

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ

(سورة البقرة الآية 32)



Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

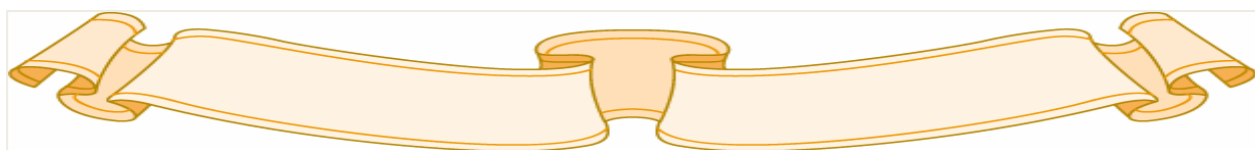
Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948



*LISTE DES
PROFESSEURS*

UNIVERSITE CADI AYYAD

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

MARRAKECH

Doyen Honoraire

: Pr Badie Azzaman MEHADJI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr.Ag. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogique

: Pr. EL FEZZAZI Redouane

Secrétaire Générale

: Mr Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KISSANI Najib	Neurologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMAL Said	Dermatologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie-obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie – générale	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
CHABAA Laila	Biochimie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique

CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SARF Ismail	Urologie
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique A/B
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
FIKRY Tarik	Traumato- orthopédie A		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie B	EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
AIT ESSI Fouad	Traumato- orthopédie B	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire péripherique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KOULALI IDRISSEI Khalid	Traumato- orthopédie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie

ARSALANE Lamiae	Microbiologie Virologie	- LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
BAHA ALI Tarik	Ophtalmologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BELKHOUE Ahlam	Rhumatologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie orthopédie B	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENJILALI Laila	Médecine interne	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	MOUFID Kamal	Urologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHIRA Abderrahman	Toxicologie	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie B	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	OUALI IDRISSI Mariem	Radiologie
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie A	QACIF Hassan	Médecine interne
CHAFIK Aziz	Chirurgie thoracique	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
CHERIF IDRISSI EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RADA Nouredine	Pédiatrie A
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie A	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	TASSI Noura	Maladies infectieuses

EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique
ADALI Nawal	Neurologie	FADIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	GHAZI Miriame	Rhumatologie
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie - Embryologie - Cytogénétique
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ALJ Soumaya	Radiologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie - Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BENHADDOU Rajaa	Ophtalmologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	OUEIRAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie

DIFFAA Azeddine	Gastro- entérologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	SERHANE Hind	Pneumo- phtisiologie
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique

DEDICACES

*Louange à Dieu tout puissant,
qui m'a permis de voir ce jour tant attendu.*



✿ Je dédie cette thèse ... ✍

A MES CHÈRES PARENTS KHADIJA ET SEDDIQ

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je porte pour vous, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être. Vous avez toujours su être présents tout au long de mes études et fait en sorte que je ne manque de rien. Pour m'avoir toujours poussé à me dépasser, pour votre soutien inconditionnel et votre amour, Maman, Papa, je vous dédie ce travail.

A MA TRÈS CHÈRE MAMAN

A la plus douce et la plus merveilleuse de toutes les mamans, à toi ma mère qui a toujours su être à mon écoute et me comprendre à demi-mot à travers un simple regard, à me reconforter au moment opportun, aucun louange ne saura transmettre à sa juste valeur l'amour, le dévouement, et le respect que je porte pour toi, tes sacrifices pour mon bien-être étaient sans limites et le sont encore, tes prières ont été pour moi un grand soutien tout au long de mes études. Pour ton amour, tes conseils, tes nuits de veille, tes immenses sacrifices pour faire de moi ce que je suis, je ne trouve pas les mots si parfaits pour t'exprimer mes remerciements, ma reconnaissance et mon éternelle affection. En ce jour, j'espère réaliser l'un de tes rêves.

Veuillez trouver, chère mère, dans ce travail le fruit de ton dévouement ainsi que l'expression de ma gratitude et mon profond amour. Puisse Dieu t'accorder santé et longévité afin que je puisse à mon tour te combler sans jamais te décevoir.

Je t'adore maman !

Que Dieu te protège !

A LA MEMOIRE DE MA GRAND-MERE MATERNELLE AABOUCH

Aucun mot ne saurait exprimer l'ampleur du vide et du chagrin que tu as laissé depuis que tu nous as quitté le 4 juin 2015, je te remercie pour l'amour exceptionnel et l'intérêt unique que tu m'a porté depuis ma naissance et tout au long de mes études et j'espère que ta bénédiction m'accompagnera toujours. Puisse Dieu tout puissant assurer le repos de ton âme dans sa sainte miséricorde.

A MA TRES CHERE MAMA LHAJJA FATIMA

Merci de m'avoir accueilli à bras ouverts dans ta famille et de m'avoir traité comme ta fille Que votre droiture, votre sens du devoir et votre désintéressement soient pour moi et Moulay Driss un exemple dans la vie.

En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour toi. Je te dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de longévité.

A MON CHER MARI MOULAY DRISS

Toi qui a vécu les dessous de la préparation à la thèse et qui m'a soutenu et aidé pour la finalisation de ce travail ; pour tout le bonheur, la complicité et l'amour que tu m'apportes au quotidien ; pour tes sacrifices, ton soutien moral et matériel, ta gentillesse sans égal, ton profond attachement ; pour avoir souvent illuminé mes journées par ta seule présence ; pour tout ce que nous partageons, ce que nous construisons et ce qui nous reste encore à construire...je te remercie.

Que Dieu réunisse nos chemins pour un long commun serein et que ce travail soit le témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et fidèle.

A MON CHÈRE FRÈRE JAOUAD

Je ne peux t'exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour et de respect envers toi, tu étais pour moi toujours un bon frère mais aussi un bon père.

Je t'exprime à travers ce travail mes sentiments de fraternité et d'amour. Et j'implore Dieu qu'il t'apporte bonheur et t'aide à réaliser tous tes vœux à côté de ton épouse Fadoua et notre formidable princesse Lina.

A MA TRÈS CHÈRE SŒUR HOUDA

A la plus douce et tendre des sœurs, aucune dédicace ne saurait exprimer ma reconnaissance, mon grand attachement, et mon profond amour pour toi.

Je te souhaite une bonne continuation dans tes études.

Tu es toujours dans mon cœur et mon esprit !

A MA TRÈS CHÈRE AMIE FADOUA

Aux souvenirs inoubliables de notre adolescence qui resurgissent dès que l'on se retrouve, nous avons partagé le parcours universitaire ensemble et évoluons chacune de son côté tout en conservant précieusement notre histoire commune. Merci pour ton amitié sœur !

A MES FRÈRES ET SŒURS AZIZ, ABDELLTIF, ABDELALI, RACHIDA, BOUCHRA, NORA ET LEURS ENFANTS

Veillez percevoir dans ce travail l'expression de ma profonde affection et mon profond respect, je vous souhaite beaucoup de bonheur dans votre vie.

A MES TANTES HABIBA ET SAADIA

Veuillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection.

Puisse Dieu vous accorder longévité et santé !

A MON COUSIN ET COUSINES RAMZI, KARIMA, MALAK

*Je ne pourrai exprimer l'amour et le respect que j'ai pour vous ; merci
pour votre présence dans ce jour si important pour moi.*

**A TOUTE LA FAMILLE OUKACHA: BELABESS, HICHAM,
MOHAMMED, SAFIA, BOUCHRA, ZINEB, GHIZLANE, HASSAN. ET
LA FAMILLE BAHAR: MUSTAPHA, AHMED, ZAKARIA**

*Pour votre soutien et votre bienveillance, pour votre accueil sincère et
chaleureux au sein de votre famille, à laquelle j'appartiens aussi, votre
bonne humeur ainsi que pour votre présence pour cet événement
important pour moi, je vous en remercie.*

A TOUTE LA FAMILLE BAATI, RAHALI, OUAZZANI

*À vous qui êtes là aujourd'hui, c'est un honneur pour moi de partager ce
moment avec vous.*

A MA CHÈRE Mme MALIKA SENHAJI EP ALAMI

Pour toute l'attention et l'intérêt que vous me portez, pour votre accueil sincère et chaleureux au sein de votre famille, votre aménité ainsi que pour vos encouragements permanents, je vous remercie.

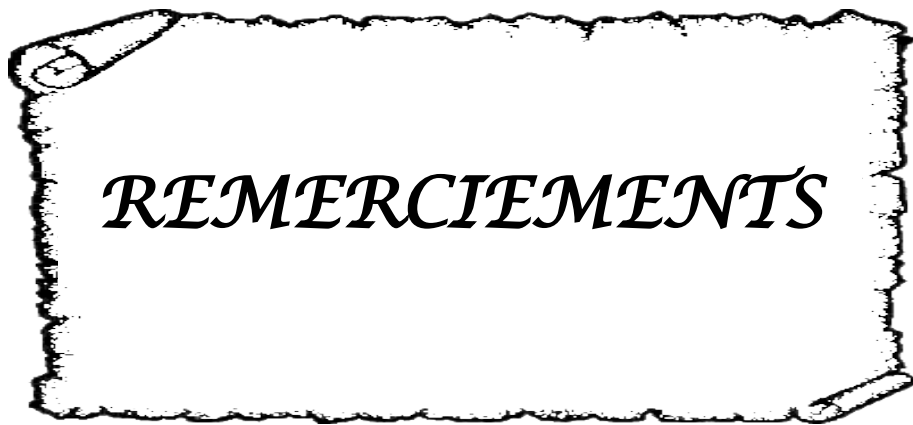
A MA TRÈS CHÈRE AMIE AMAL

Pour m'avoir toujours offert la plus fidèle des amitiés, ton écoute et tes encouragements, nos blagues puériles qui nous font marrer, et surtout pour notre relation SAINTE, merci d'être là aujourd'hui !

A TOUS MES CHÈRES AMIS(ES) ET CO-INTERNES: SOUMAYA, MERIEM, KHANSSAE, FATIMAAZZAHRA, HAJAR, KHADIJA, YASSINE, SI MOHAMED, FATIMAAZZAHRA, INTISSAR, SARA, SAFOUANE, ZAKARIA

Merci d'être là aujourd'hui

Pour finir, merci à toutes les équipes qui m'ont accueilli pendant mes stages et qui m'ont vu évoluer en tant qu'externe puis interne et dédicace toute particulière à l'équipe du service de gastroentérologie et d'ophtalmologie dans lequel je suis actuellement résidente.



REMERCIEMENTS

A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE
LE PROFESSEUR K. KRATI, CHEF DE SERVICE D'HEPATO-
GASTROENTEROLOGIE
CHU MOHAMMED VI DE MARRAKECH

Pour la confiance que vous m'avez accordée en me proposant ce sujet, votre disponibilité, votre optimisme, et votre dynamisme, je vous remercie. Je vous suis également reconnaissante pour la patience dont vous avez fait preuve et pour vos encouragements tout au long de l'élaboration de ce travail. Ce fut une expérience très enrichissante que de partager votre passion pour les maladies inflammatoires chroniques intestinales. Veuillez trouver ici le témoignage de mon plus profond respect et de ma plus vive gratitude.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENTE DE THESE
LE PROFESSEUR L. ESSADOUNI, CHEF DE SERVICE DE MEDECINE
INTERNE
CHU MOHAMMED VI DE MARRAKECH

Vous nous avez fait le grand honneur d'accepter la Présidence de notre jury de thèse, nous vous remercions pour la qualité de l'enseignement que vous nous avez prodigué pendant nos études. Veuillez trouver ici le témoignage de notre sincère admiration et de notre profond respect.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE LE PROFESSEUR M. OUALI IDRISI
PROFESSEUR DE RADIOLOGIE
CHU MOHAMMED VI DE MARRAKECH

Nous vous remercions vivement de nous faire l'honneur de participer à ce jury de thèse. Merci pour la qualité de l'enseignement, votre sympathie et vos qualités humaines qui n'ont rien d'égal que votre compétence. Avec toute notre reconnaissance et notre profond respect, veuillez trouver ici l'expression de nos remerciements les plus sincères.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE LE PROFESSEUR S. OUBAHA
PROFESSEUR DE PHYSIOLOGIE
CHU MOHAMMED VI DE MARRAKECH

Avec toute notre reconnaissance et notre profond respect, nous vous remercions pour votre confiance et votre soutien tout au long de mon internat. Merci pour la qualité de votre formation, votre sérieux et votre gentillesse. C'est un plaisir que de travailler avec vous et votre équipe.

Merci pour la formation que vous m'avez apportée de par vos connaissances en pathologie digestive, ainsi que par votre rigueur et votre humanité dans la prise en charge de vos patients. Soyez assurée de notre profond respect.



ABBREVIATIONS

LISTE DES ABREVIATIONS

5 ASA	: 5 acide amino salicylé
6 MP	: 6 mercaptopurine
AAI	: Anticorps anti infliximab
AAN	: Anticorps anti nucléaire
ADA	: Adalimumab
AIA	: Anastomose iléo-anale
AINS	: Anti-inflammatoire non stéroïdien
AIR	: Anastomose iléo-rectale
ALAT	: alanine amino-transférase
AP	: Accord professionnel
ASAT	: Aspartate amino-transférase
ASCA	: Anti Saccharomyces Cerevisiae Antibody
ASP	: Abdomen sans preparation
AZA	: Azathioprine
CAG	: Colite aigue grave
CDAI	: Crohn Disease Activity Index
CMV	: Cytomégalovirus
CRP	: protéine C réactive
CsA	: Ciclosporine A
EBV	: Epstein Bar Virus
ECBU	: Examen cyto-bactériologique des urines
E.Coli	: Escherichia Coli
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
FDA	: Food and Drug Administration
GEGC	: Granulome épithéloïde giganto-cellulaire
HIV	: Human immunodeficiency virus
HLA	: Human leukocyte antigen
HPV	: Human papilloma virus
IDR	: Intra-dermo réaction

IFX	: Infliximab
Ig	: Immunoglobuline
IL	: Interleukine
IMC	: Indice de masse corporelle
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
IS	: immunosuppresseur
LMNH	: Lymphome Malin Non Hodgkinien
MA	: Marge anale
MAP	: Manifestation ano-périnéale
MC	: Maladie de Crohn
MED	: Manifestation extra-digestive
MICI	: maladie inflammatoire chronique intestinale
MST	: maladie sexuellement transmissible
MTX	: Méthotrexate
NFS	: Numération formule sanguine
PANCA	: Perinuclear Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody
PCR	: Polymerase chain reaction
QALY	: Quality adjusted life year
RAMED	: Régime d'aide médicale aux économiquements défavorisés
RCH	: Rectocolie hémorragique
SRE	: Système réticulo endothélial
TAC	: Tacrolimus
TDM	: Tomodensitométrie
THE	: Trouble hydro-électrolytique
TI	: Tuberculose intestinale
TNF	: Tumor Necrosis Factor
VHB	: Virus de l'hépatite B
VHC	: Virus de l'hépatite C
VS	: Vitesse de sédimentation



PLAN

INTRODUCTION	01
MATERIEL ET METHODE	04
I. Type de l'étude	05
II. Population cible	05
III. Variables à l'étude	06
IV. Collecte des données	07
V. Méthode	07
VI. Considérations éthiques	08
RESULTATS	09
I. Données épidémiologiques	10
1. Fréquence	10
2. Age – sexe	11
3. Origine géographique	12
4. Niveau socio économique	13
5. Antécédents de MICI	14
II. Diagnostic positif	16
1. Délai de consultation	16
2. Signes généraux	16
3. Signes digestifs	18
4. Signes extradiigestifs	19
III. Diagnostic de gravité	19
1. Données biologiques	19
1.1 Numération formule sanguine	19
1.2 Ionogramme sanguin	20
1.3 Protéine C réactive	20
1.4 Vitesse de sédimentation	21
1.5 Protidémie – albuminémie	21
1.6 Parasitologie des selles	21
1.7 Hémoculture	22
2. Données radiologiques	22
2.1 Abdomen sans préparation	22
2.2 Echographie abdominale	23
2.3 Scanner abdominal	23
3. Données endoscopiques	24
4. Données histologiques	26

IV. Prise en charge thérapeutique	27
1. Non spécifique	27
1.1 Correction des THE et hémodynamiques	27
1.2 Régime alimentaire	28
1.3 Antibiothérapie	28
1.4 Anticoagulation	28
2. Spécifique	29
2.1 Traitement de 1 ^{ère} ligne	29
2.2 Traitement de 2 ^{ème} ligne	30
2.3 Traitement de 3 ^{ème} ligne	31
2.4 Traitement chirurgical	31
2.5 Traitement d'entretien	32
V. Evolution	33
1. L'évolution sous traitement de la poussée	33
2. L'évolution sous traitement d'entretien	34
VI. Résultats analytique	36
DISCUSSION	40
I. Epidémiologie	41
II. Diagnostic positif	43
1. Poussée sévère inaugurale d'une MICI	43
2. Poussée sévère compliquant une MICI connue	44
III. Diagnostic de gravité	45
1. Critères et scores clinico-biologiques	45
1.1 Critères de Truelove et Witts	45
1.2 Critères de Travis	46
1.3 Score de Seo	46
1.4 Score de Lichtiger	47
2. Critères morphologiques de sévérité	47
2.1 Imagerie	47
2.2 Endoscopie	50
2.3 Histologie	52
IV. Diagnostic différentiel	53
1. Diagnostic différentiel d'une poussée inaugurale de MICI colique	54
1.1 Colite infectieuse	54
1.2 Colite médicamenteuse	55
1.3 Colite ischémique	56
1.4 Colite chronique diverticulaire	57

1.5 Colite limitée au rectum	58
1.6 Maladie de Behcet	59
2. Diagnostic différentiel d'une poussée inaugurale de MICI iléale ou iléocolique	60
2.1 Tuberculose intestinale	60
2.2 Ischémie mésentérique	61
2.3 Entérocolite radique	61
3. Diagnostic différentiel d'une poussée en cas de MICI connue	62
3.1 Clostridium Difficile	62
3.2 CMV	63
3.3 Autres	64
V. Prise en charge thérapeutique	65
1. Traitement non spécifique	65
1.1 Correction des THE et hémodynamiques	65
1.2 Régime alimentaire	65
1.3 Antibiothérapie	66
1.4 Anticoagulation	67
2. Traitement spécifique	68
2.1 But du traitement	68
2.2 Traitement des formes compliquées	69
2.3 Traitement de 1 ^{ère} ligne	70
2.4 Traitement de 2 ^{ème} ligne	76
2.5 Traitement de 3 ^{ème} ligne	103
2.6 Traitement chirurgical	104
2.7 Traitement d'entretien	112
3. Evolution et pronostic	115
CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS	120
RESUMES	123
ANNEXES	127
BIBLIOGRAPHIE	148

INTRODUCTION

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) comprennent la maladie de Crohn (MC), la rectocolite hémorragique (RCH) et les colites indéterminées, ce sont des affections inflammatoires atteignant une partie ou la totalité du tube digestif et évoluant par poussées entrecoupées de rémissions.

Le terme de poussée sévère englobe toutes les colites aiguës graves survenant dans le cadre d'une RCH ou d'une MC colique, ainsi que les poussées graves secondaires à une MC à localisation autre que colique.

La colite aiguë grave (CAG) est une complication classique de la rectocolite hémorragique (15 à 20% des cas) [1] qui peut engager le pronostic vital à court terme. Cette entité anatomo-clinique peut également être observée mais à moindre degré au cours de la maladie de Crohn colique (5 à 10 % des cas), comme elle peut être inaugurale dans 21% des cas [2].

Le diagnostic de la sévérité de la poussée repose sur l'association de critères clinico-biologiques qui peut être étayé par des critères morphologiques : endoscopiques et radiologiques.

Cette complication est souvent redoutée par les malades et les médecins car elle aboutit fréquemment à une mutilation digestive certes salvatrice mais à l'origine de séquelles altérant souvent la qualité de vie des patients [3].

La poussée sévère de MICI constitue donc une urgence médico-chirurgicale qui peut engager le pronostic vital à court terme avec un taux de mortalité qui est passé de 30% en 1952 à environ 2% dans les années 1970 grâce au recours précoce à la colectomie après échec du traitement médical bien conduit [1,4,5].

La prise en charge doit donc être rapide et coordonnée dès le départ entre équipes médicale et chirurgicale afin de diminuer la morbi-mortalité liée à cette complication [2].

*N*ous proposons, à travers notre étude, de mettre le point sur les difficultés de prise en charge de ces poussées sévères rencontrées au sein du CHU Mohammed VI de Marrakech et essayer d'en tirer des conclusions susceptibles d'améliorer la prise en charge et donc le pronostic de cette pathologie.

*N*otre travail a pour objectif de :

- Déterminer les facteurs aggravant une maladie inflammatoire chronique intestinale
- Définir les critères de gravité d'une poussée de maladie inflammatoire chronique intestinale
- Déterminer les facteurs prédictifs d'échec de la corticothérapie parentérale au cours des poussées sévères de MICI
- Etablir une stratégie thérapeutique optimale en termes de prise en charge d'une poussée sévère de MICI
- Evaluer la réponse thérapeutique
- Evaluer le profil évolutif et pronostique des formes sévères

*MATÉRIELS
& MÉTHODES*

I. Type de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective à visée descriptive et analytique conduite au service d'hépto-gastro-entérologie à l'hôpital Ibn Tofail, du CHU Mohammed VI de Marrakech.

II. Population cible

La population cible est constituée de patients présentant une poussée sévère survenant au cours d'une maladie inflammatoire chronique intestinale, hospitalisés et pris en charge au service d'hépto-gastro-entérologie du CHU Mohammed VI de Marrakech, sur une durée de 7 ans allant du 01 janvier 2007 au 31 décembre 2013.

Nous avons inclus tous les cas de poussée sévère dont le diagnostic a été retenu sur des critères clinico-biologiques :

Critères de Truelove et Witts modifiés (Annexe III tableau I)

Crohn Disease Activity Index (Annexe III tableau II)

Ensuite nous avons réalisé, en collaboration avec le laboratoire d'épidémiologie, une analyse bivariée et multivariée pour identifier les facteurs d'échec du traitement de 1ère ligne (Corticothérapie parentérale) dans notre contexte.

Pour ceci nous n'avons inclus que les malades mis sous corticothérapie intraveineuse, et nous avons exclus les malades :

- Opérés d'emblée pour une complication ;
- ceux décédés sous corticothérapie intraveineuse ;
- ceux chez qui on n'a pas réalisé de coloscopie ;
- ceux opérés pour une complication sous corticothérapie ;
- et ceux mis sous corticothérapie par voie orale.

III. Variables à l'étude

Pour aborder notre étude, nous avons utilisé une fiche d'exploitation comportant les variables suivantes :

- Données épidémiologiques
 - Date d'admission
 - Identité, âge, sexe, origine géographique, niveau socioéconomique
 - Antécédent de maladie inflammatoire chronique de l'intestin
 - Antécédent de poussée sévère
- Données cliniques
- Données biologiques :
 - Hémoglobine
 - VS, CRP
 - Albuminémie, protidémie
 - Ionogramme sanguin
 - Copro-parasitologie des selles
- Données radiologiques
- Données endoscopiques
- Données histologiques
- Le bilan pré-thérapeutique
- Moyens thérapeutiques
- L'évolution à court terme sous traitement de la poussée
- L'évolution à moyen terme sous traitement d'entretien

IV. Collecte des données

Notre source de données était :

- Les registres d'hospitalisation.
- Les dossiers médicaux du service de gastro-entérologie du CHU Mohammed VI de Marrakech.
- Le système informatisé d'archivage.
- La collaboration du personnel médical et paramédical.

Notre fiche d'exploitation nous a permis de recueillir les données sur les variables à l'étude (Annexe II).

V. Méthode

L'analyse statistique a été effectuée à l'aide du logiciel SPSS version 19.0.

L'analyse descriptive a consisté en un calcul des fréquences absolues et relatives pour les variables qualitatives, et des paramètres de positionnement et de dispersion pour les variables quantitatives (moyenne, écart-type).

La distribution normale des variables a été étudiée par le test de Kolmogorov-Smirnov.

En analyse bivariée, la comparaison des variables qualitatives a fait appel au test statistique de Khi2 de Pearson et celui de Fisher si nécessaire.

Le test t de Student ou le test de Mann Whiteny ont été utilisés pour comparer les variables continues.

L'analyse multivariée par régression logistique binaire a été utilisée pour modéliser les facteurs prédictifs d'échec de la corticothérapie.

Les variables dont l'association était significative au seuil de 20 % en analyse bivariée ont été incluses dans un modèle multivarié.

Le test de Hosmer Lemeshow a été utilisé pour examiner la qualité du modèle final de la régression logistique.

Le seuil de significativité était retenu pour un $p < 0,05$.

VI. Considérations éthiques

L'anonymat et la confidentialité des données ont été respectés

RESULTATS

I. Données épidémiologiques :

1. Fréquence :

Les poussées sévères représentent 20 % (81 cas) des 412 cas de MICI hospitalisés au sein de notre formation durant la période entre 01 janvier 2007 et 31 décembre 2013, avec une fréquence de 11,5 cas par an (figure 1).

Soit 33 % (67 cas/204) survenant dans le cadre d'une RCH avec une fréquence de 9,5 cas par an.

Et 7 % (14 cas/208) survenant dans le cadre d'une MC avec une fréquence de 2 cas par an.

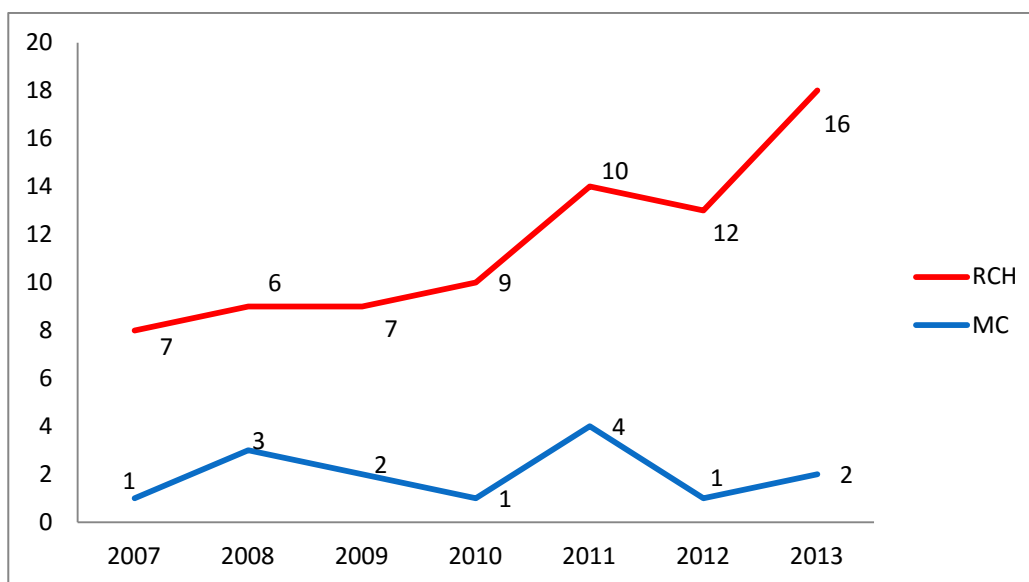


Figure1: Nombre de cas de poussée sévère pour chaque année.

60% de nos malades ont été admis en période estivale (figure 2).

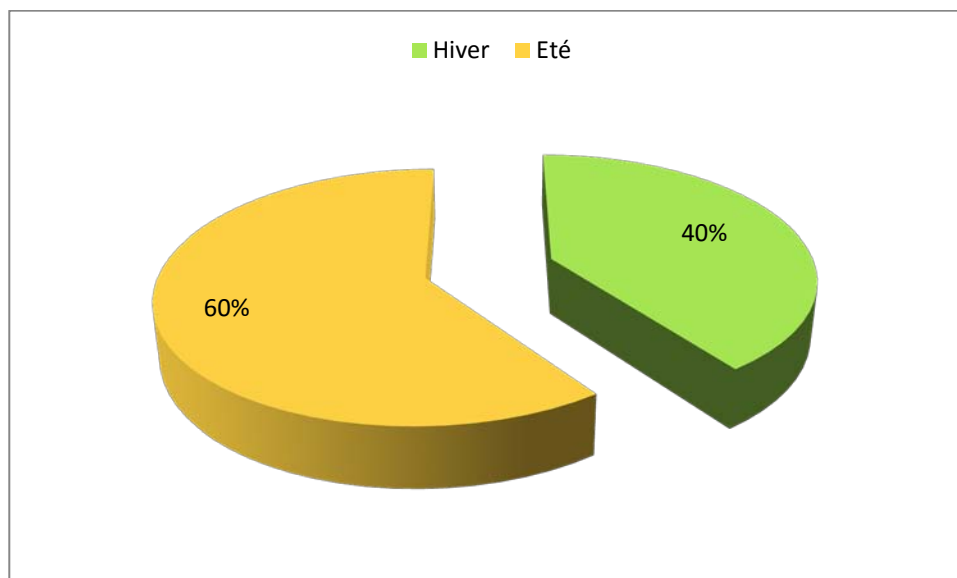


Figure 2: Période d'admission des malades de notre série.

2. Age – Sexe :

Dans notre série l'âge moyen des patients était de 33,5 ans, avec des extrêmes allant de 17 à 70 ans.

Le diagramme ci-dessous montre la répartition des cas selon des tranches d'âge avec un pic de fréquence entre 20 et 40 ans (figure 3).

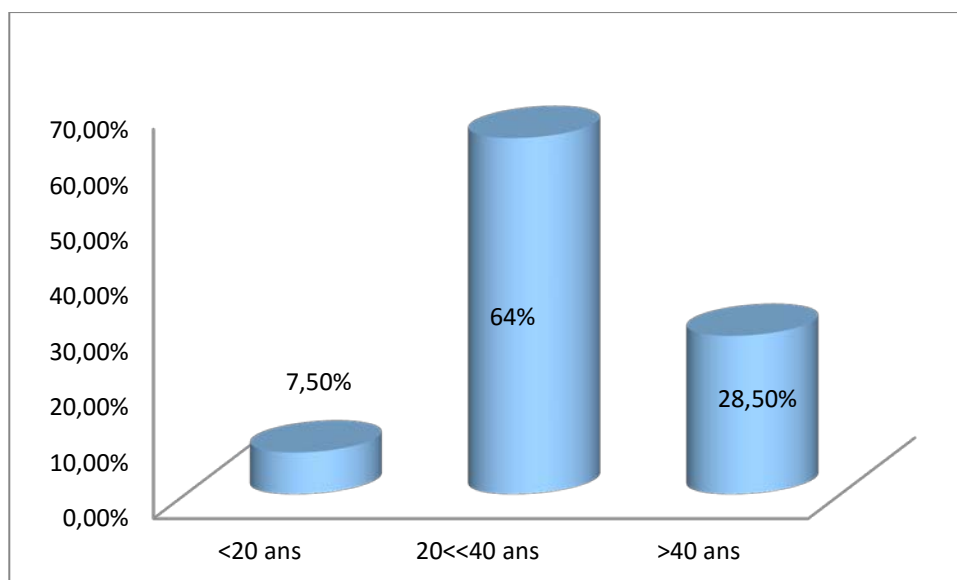


Figure 3: Répartition des cas selon les tranches d'âge.

Nous avons noté une nette prédominance féminine chez les malades présentant une poussée sévère (figure 4).

- 47 femmes soit 58 %
- 34 hommes soit 42%
- Sex- ratio (Homme/Femme) = 0,72

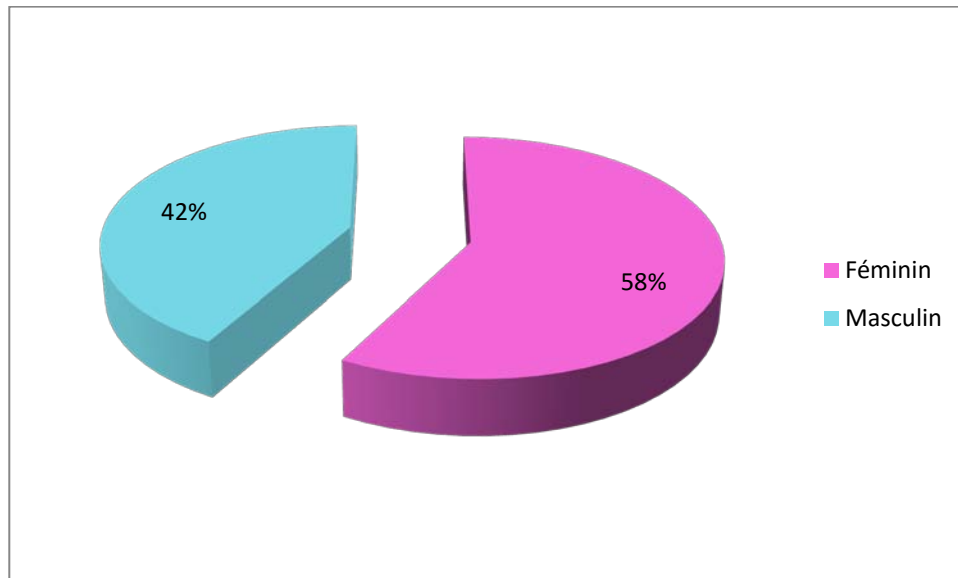


Figure 4: Répartition des malades selon le sexe.

3. Origine géographique :

La majorité de nos malades provenaient du milieu urbain (85 % des cas versus 15 % de la population rurale) (figure 5).

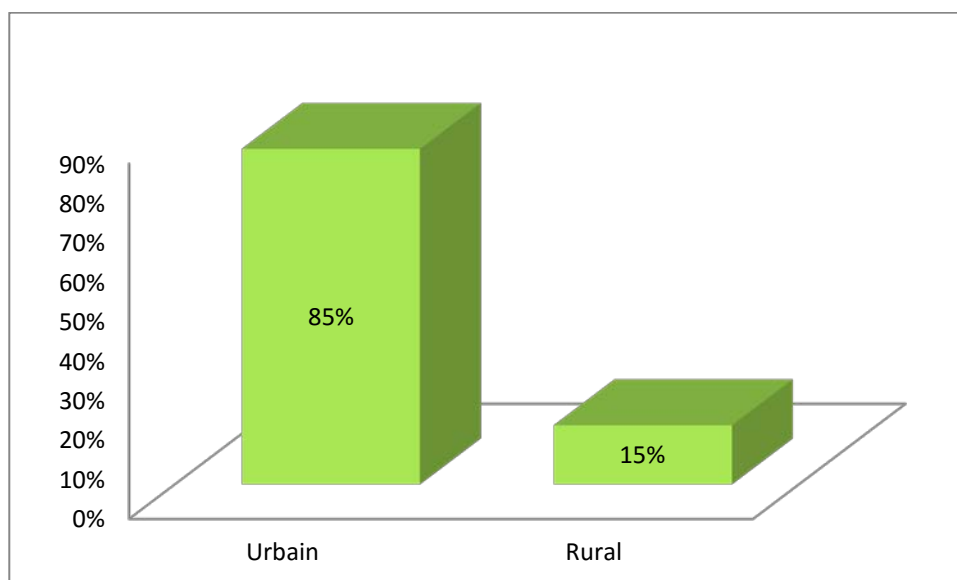


Figure 5: Milieu d'origine des malades de notre série.

4. Niveau socio économique :

La majorité de nos malades avait un niveau socio économique bas (figure 6).

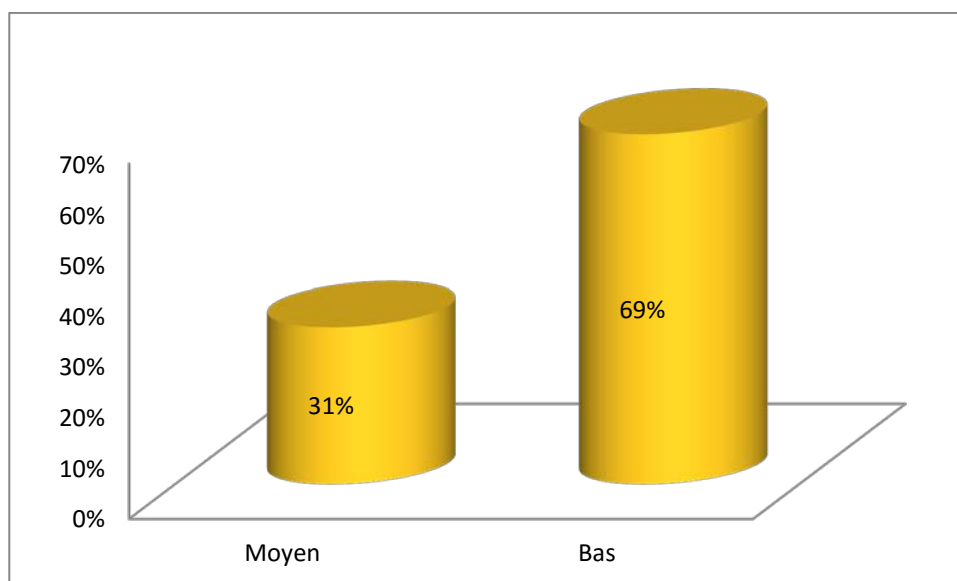


Figure 6: Diagramme montrant le niveau socio économique de nos malades.

44% des malades étaient ramédistes versus 11% mutualistes, tandis que 45% n'avaient aucune couverture médicale (le système RAMED n'a été mis en place qu'à partir de 2011) (figure 7).

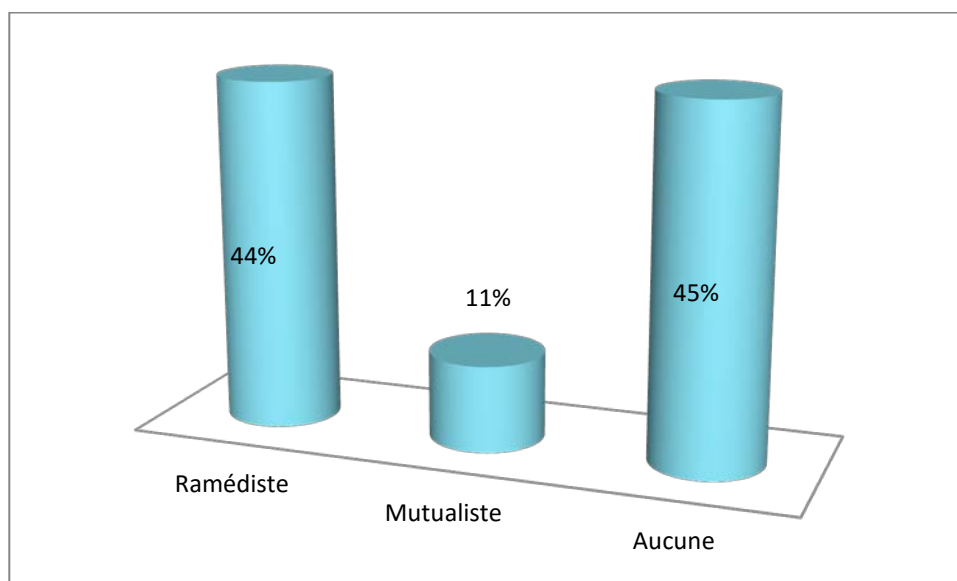


Figure 7: Répartition des malades en fonction de la couverture sociale.

5. Antécédents de MICI :

- 49 malades (60,50 %) avaient une poussée sévère inaugurale
- 32 malades (39,50 %) avaient déjà une MICI connue :
 - 23 malades avaient une RCH
 - 5 malades avaient une maladie de Crohn
 - 4 cas de MICI indéterminée

L'étendue de la maladie chez ces patients était comme suit (figures 8,9) :

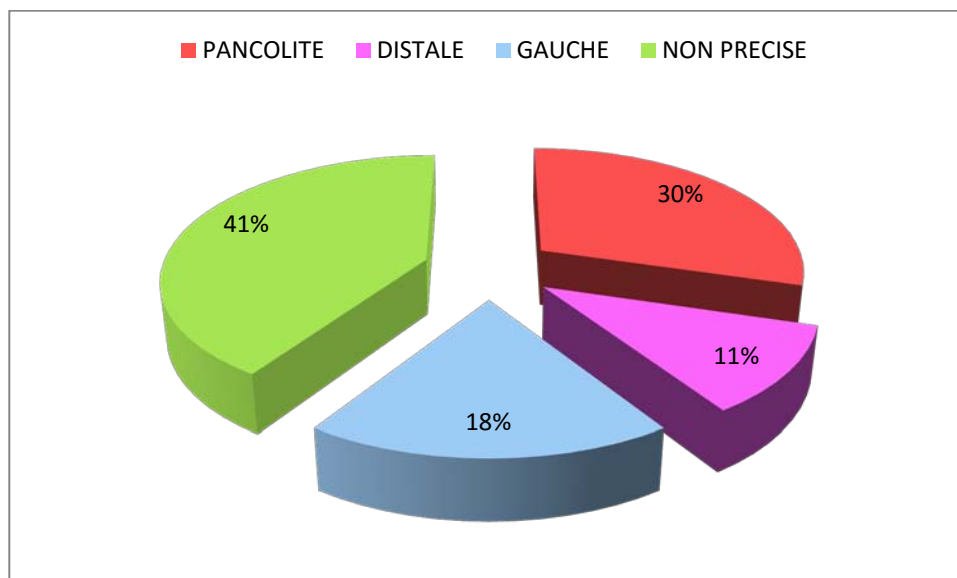


Figure 8: Etendue de la RCH dans notre série.

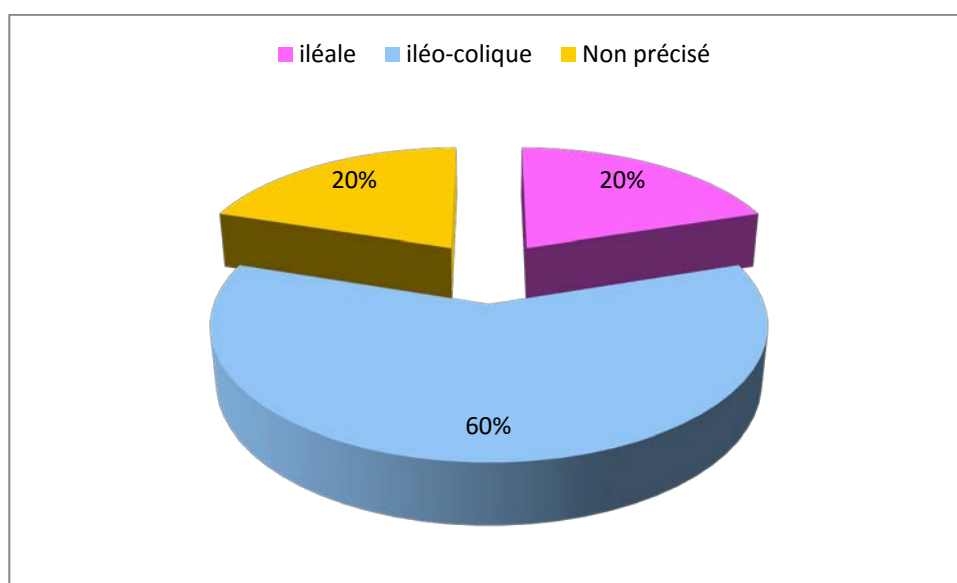


Figure 9: Etendue de la maladie de Crohn dans notre série.

Pour les malades ayant une MICI indéterminée, l'étendue n'a pas été précisée.

L'évolution de la maladie était en moyenne de 42 mois pour la RCH, de 53 mois pour la maladie de Crohn et de 40 mois pour la MICI indéterminée.

Chez les patients connus déjà porteurs de MICI, le traitement d'entretien entrepris était comme suit :

- 3 malades sous Thiopurines (Azathioprine, 6 Mercaptopurine)
- 8 malades sous Mésalazine
- 11 malades sous Sulfasalazine
- 10 malades n'étaient sous aucun traitement d'entretien

Parmi ces patients porteurs de MICI, 11 malades soit 34% avaient déjà présenté un antécédent de poussée sévère dont :

- 2 sous Thiopurines
- 4 sous Mésalazine
- 3 sous Sulfasalazine
- 2 sous aucun traitement d'entretien

A noter l'ATCD familial de MICI chez 5 malades soit 6%.

II. Diagnostic positif :

1. Délai de consultation :

Dans notre série le délai moyen de consultation était de 40 jours avec des extrêmes allant de 3 jours à 2 mois.

2. Signes généraux :

L'état général de nos malades a été évalué selon l'indice de Karnovsky (Annexe III, tableau III).

66 % de nos malades avaient un indice de Karnovsky entre 40 et 60%.

Aucun de nos malades n'avait un indice de Karnovsky inférieur à 40%.

L'indice de masse corporelle était en moyenne de 22,21 kg/m² avec des extrêmes allant de 12 à 23 kg/ m² (figure 10).

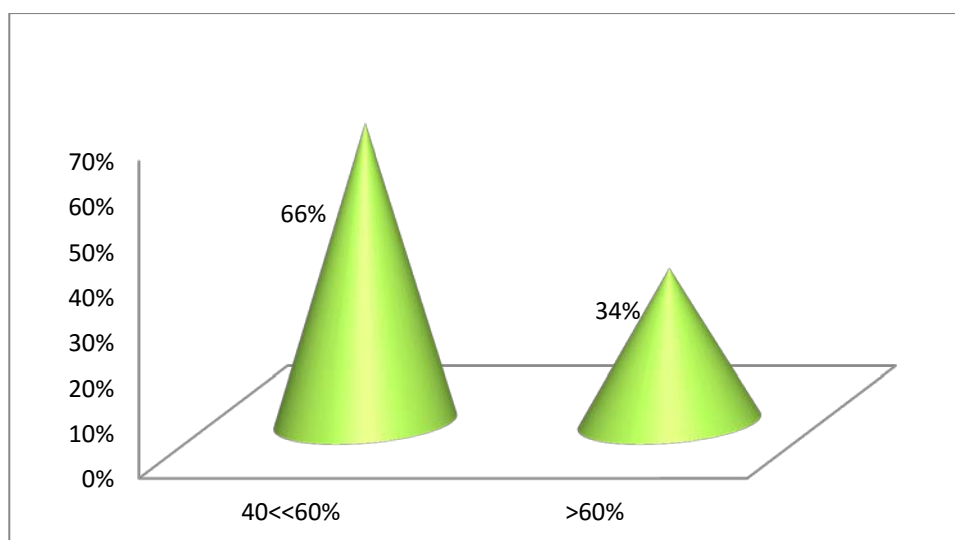


Figure 10: Evaluation de l'état général dans notre série selon l'indice de Karnovsky.

Concernant les signes généraux, 72% des malades présentaient une tachycardie, 48% avaient une température supérieure à 38 °C.

Le syndrome anémique était plus remarquable chez les malades atteints de la rectocolite hémorragique avec un taux de 84%, tandis qu'il est réduit à 21,5% parmi les malades atteints de la maladie de Crohn (tableau I).

Tableau I: Données de l'examen général dans notre série

	Effectif	Pourcentage
Fièvre	39	48%
Tachycardie	58	72%
Hypotension	12	15%
Syndrome Anémique	59	73%

3. Signes digestifs :

Les émissions glairosanglantes étaient le maître symptôme chez nos malades, puisqu'elles ont été constatées chez 95% de ces patients.

La diarrhée et le syndrome rectal étaient présents chez 76,5% des patients.

Le tableau ci-dessous résume l'ensemble des signes digestifs chez les malades de notre série (tableau II).

Tableau II: Présentation clinique des malades de notre série.

	Effectif	Pourcentage
Douleur abdominale	46	57%
Emissions glairosanglantes	77	95%
Syndrome rectal/diarrhée	62	76,50%
Syndrome de Koenig	11	13,50%

L'examen clinique montrait une sensibilité abdominale chez 83 % de nos malades, un empatement chez 7,5%, une défense abdominale chez un malade, une ascite chez 2 cas, une masse abdominale chez un malade.

Les MAP –tous types confondus– ont été trouvées chez 30% des malades, tandis que l'examen de la marge anale s'est révélé normal chez 67% et non précisé chez 3% des cas.

Le doigtier revenait souillé de sang chez 67% des malades.

Le toucher rectal fait chez tous les malades, était normal dans 6 % des cas et montrait dans d'autres :

- Une muqueuse granitée dans 76 cas
- Une hypotonie sphinctérienne dans 3 cas
- Une masse pariétale dans 1 cas

- Une sténose rectale dans 1 cas

Un seul malade a été admis dans un tableau de septicémie avec dénutrition et ce dans le cadre d'une maladie de Crohn.

4. Signes extradiigestifs :

77,5% des malades avaient des manifestations extradiigestives, dominées par les signes articulaires périphériques et axiales, suivies des manifestations cutanéomuqueuses (figure 11).

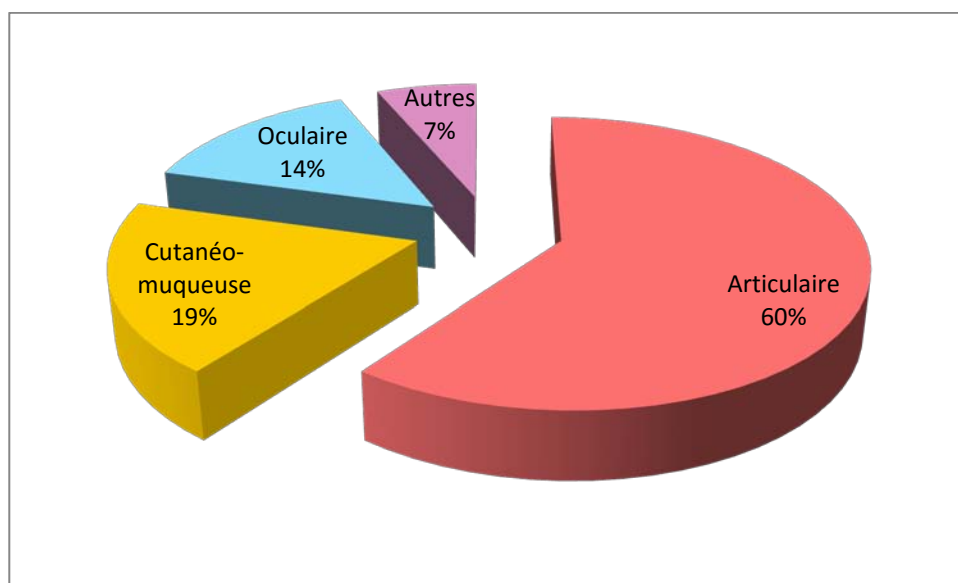


Figure 11: Répartition des manifestations extradiigestives dans notre série.

III. Diagnostic de gravité :

1. Données biologiques :

1.1. Numération formule sanguine :

La NFS était normale chez 5 malades soit 6%, alors qu'elle était anormale chez 94% des malades (figure 12).

7% des malades avaient une hémoglobine inférieure à 6 g/dl.

Une hyperleucocytose a été constaté chez 45 malades soit 55,50% des cas.

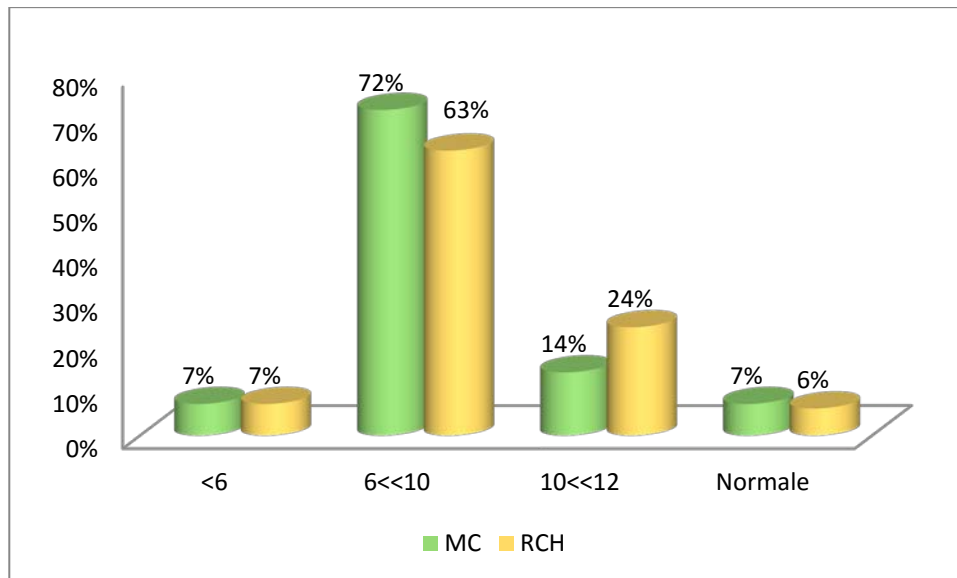


Figure 12: Résultats du taux d'hémoglobine dans notre série.

1.2. Ionogramme sanguin :

L'ionogramme sanguin a été fait chez tous nos malades et montrait :

- Une hyponatrémie chez 31 cas soit 38%
- Une hypokaliémie a été observée chez 29 cas soit 36%
- Une hypocalcémie chez 16 cas soit 20%
- Une insuffisance rénale fonctionnelle chez 3 malades

1.3. Protéine C réactive :

La CRP était normale chez 5 malades

Anormale chez 76 malades soit 94%.

Le taux moyen de la CRP était de 115 mg/l avec des extrêmes allant de 14 mg/l à 407mg/l (figure 13).

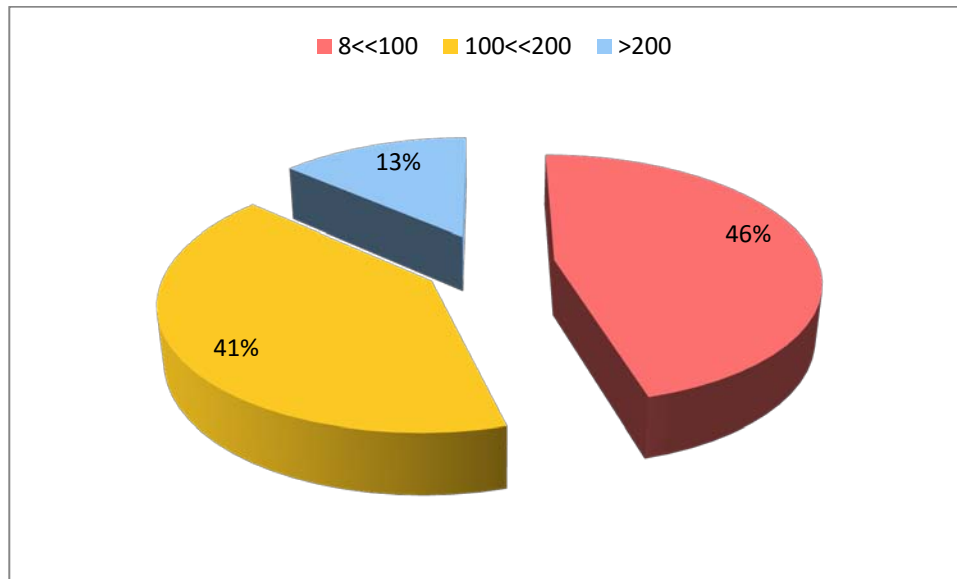


Figure 13: Le taux de la CRP de nos malades.

1.4. Vitesse de sédimentation :

Elle était accélérée chez 79 de nos patients soit 97,5 %.

Le taux moyen de la VS était de 79,82 avec des extrêmes allant de 29 à 167mm/min.

1.5. La protidémie – albuminémie:

On a trouvé une hypoprotidémie chez 20 cas soit 25%.

Une hypoalbuminémie chez 54 malades soit 67%, dont 3 cas d'hypoalbuminémie sévère inférieure à 15g/l.

1.6. Parasitologie des selles :

Elle a été faite chez 95% de nos malades.

Normale chez 17 cas soit 22%.

Et montrait chez 60 cas (figure 14):

- Des formes végétatives et kystiques dans 46 cas
- Des formes kystiques dans 14 cas

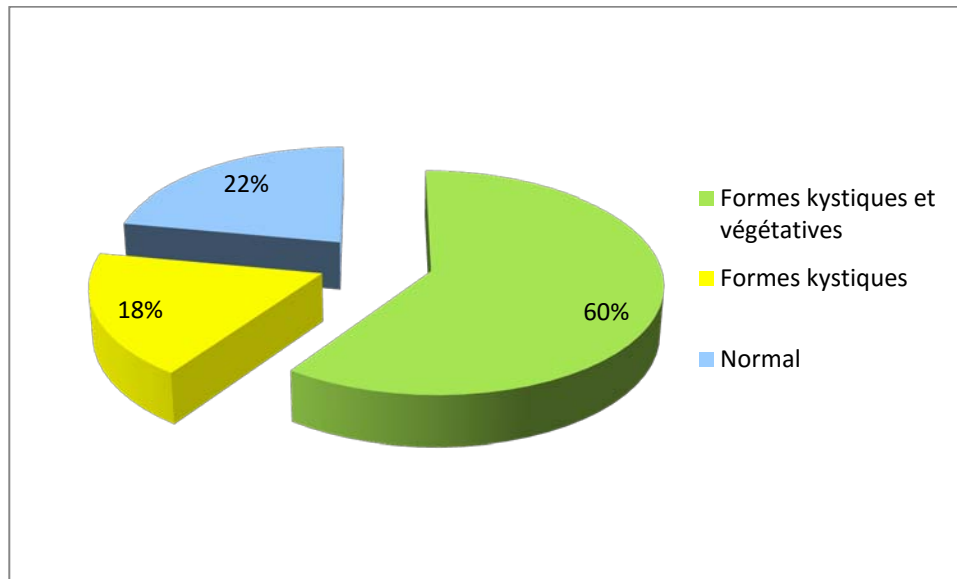


Figure 14: Résultats de la parasitologie des selles dans notre série (N=77).

1.7. Hémoculture :

Elle a été faite chez 44 patients.

Elle était stérile chez tout ces malades.

2. Données radiologiques :

2.1. Abdomen sans préparation :

Il a été réalisé chez tous les malades de notre série.

Normale chez 79 malades soit 97,5%.

Montrait une colectasie chez 2 malades (figure 15).

Aucun cas de pneumopéritoine n'a été enregistré.



Figure 15: Cliché d'ASP montrant une colectasie.

2.2. Echographie abdominale :

Elle a été faite chez 51 malades soit 63% des cas de notre série.

Normale chez 22 malades soit 43%

Anormale chez 29 malades et montrait :

- Un épanchement de faible abondance chez 16 malades;
- un épaissement digestif chez 12 malades;
- un abcès de la fosse iliaque droite chez 1 malade.

2.3. TDM abdominale :

Un complément scannographique a été jugé nécessaire chez 13 malades dont 4 malades ont bénéficié d'un entéro-scanner mettant en évidence :

- Un épaissement intestinal chez 8 malades;
- un épanchement péritonéal de faible abondance chez 4 malades;
- un abcès de la fosse iliaque droite chez un cas.

3. Données endoscopiques :

Nous avons réalisé une coloscopie gauche, tout en minimisant l'insufflation, chez 78 malades soit 96% en vue de chercher des signes de gravité morphologiques.

Le délai de réalisation était en moyenne de 3 jours avec des extrêmes allant de J1 à J5 d'hospitalisation.

Elle n'a pas été réalisée chez 3 malades

- Deux malades du fait de la présence d'une colectasie;
- une malade opérée d'emblée pour abcès de la FID.

Les signes de gravité endoscopique étaient absents chez seulement 14% des malades ayant une poussée sévère.

Tandis qu'un signe de gravité au moins, a été constaté chez 55% des patients (figures 16,17).

Le tableau ci-dessous résume le taux des différents signes de gravité rapportés à l'examen endoscopique (tableau III).

Tableau III: Signes de gravité endoscopiques.

	Effectif N=78	Pourcentage
Absents	11	14%
Ulcérations profondes	22	28%
Décollement muqueux	5	6,50%
Mise à nue de la musculature	4	5%
Saignement au contact	42	54%
Ulcérations en puits	16	20,50%

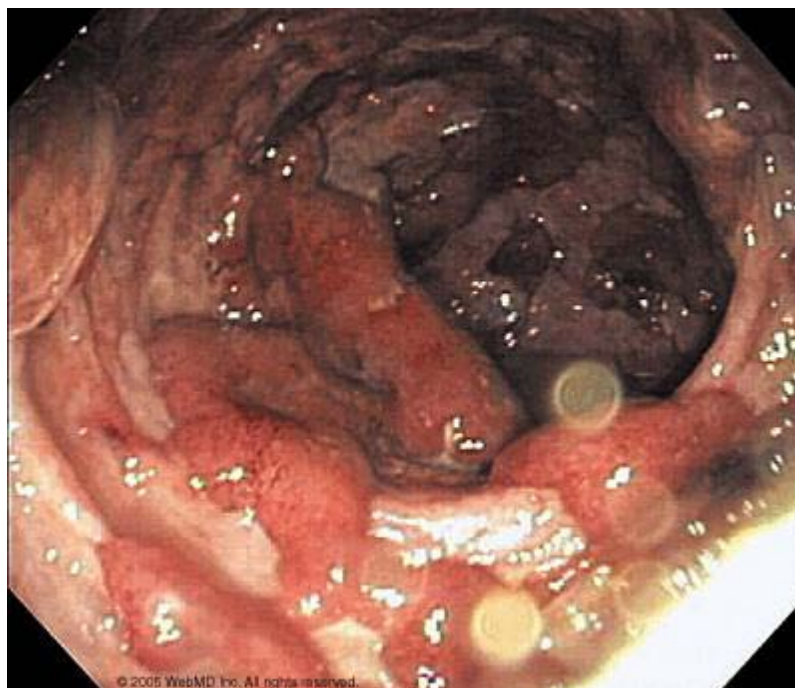


Figure 16: Ulcérations profondes et décollement muqueux.

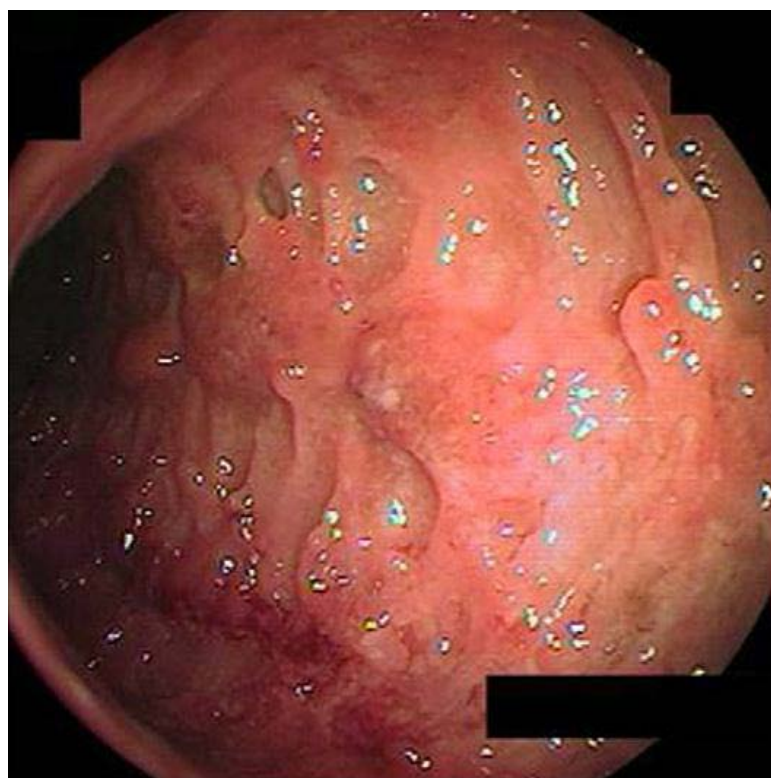


Figure 17: Ulcérations en puit.

En outre des signes de gravités, on a trouvé chez 90% des malades d'autres signes non graves:

- Les ulcérations superficielles dans 64 cas.
- L'érythème dans 70 cas.
- Les érosions dans 21 cas.
- Les pseudopolypes dans 25 cas.
- La muqueuse friable dans 7 cas.
- L'aspect granité et fragile de la muqueuse dans 63 cas.
- Un processus tumoral dans 3 cas.

4. Données histologiques:

La biopsie a été faite chez 74 malades soit 95 % de la totalité des malades qui ont bénéficié d'un examen endoscopique (tableau IV).

Tableau IV: Signes histopathologiques des malades de notre série.

	Effectifs N=74	Pourcentage
Modification architecturale	17	23%
Infiltrat inflammatoire	65	88%
Abcès cryptique	52	70%
Diminution de la mucosécrétion	14	19%
Revêtement épithélial décollé	8	11%
GEGC	2	3%
Hyperplasie folliculaire	1	1,50%

- Les corps d'amibes ont été trouvés chez 32 malades soit 43%
- Les inclusions à CMV chez 2 malades (Figure 18)
- Le Clostridium Difficile n'a été trouvé chez aucun malade

L'étude anatomopathologique en plus des autres arguments clinico biologiques et morphologiques, a permis aussi de poser le diagnostic du type de MICI chez ceux qui avait une poussée sévère inaugurale, ainsi on a confirmé :

Une RCH chez 44 malades

Une MC chez 9 malades dont 4 étaient étiquetés comme MICI inclassée

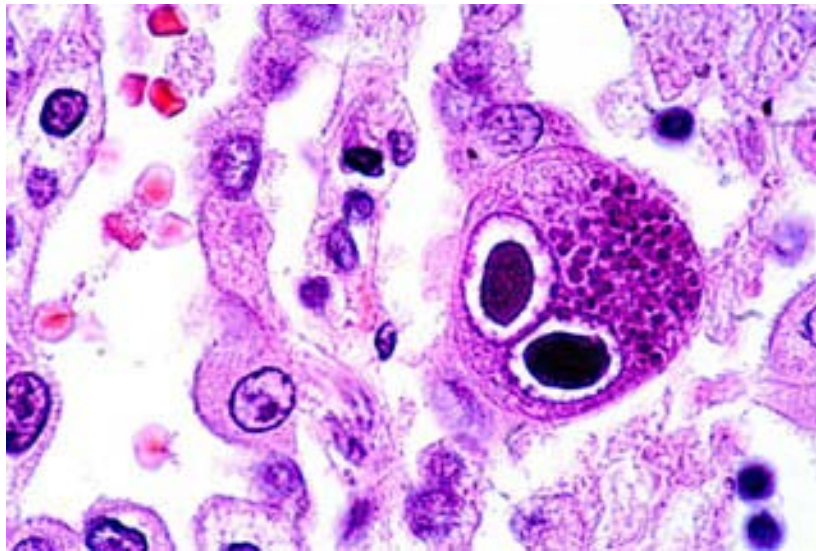


Figure 18 : Inclusion à CMV en « en œil de hibou » sur une biopsie colique

IV. Prise en charge thérapeutique:

1. Traitement non spécifique :

1.1. Correction des THE et hémodynamiques :

- Transfusion sanguine :

24 patients ont été transfusés soit 30 % de la totalité des malades de notre série, soit en raisonnant sur le taux d'hémoglobine très bas, soit devant une anémie mal tolérée ou suite à une déglobulisation rapide au cours de leur hospitalisation.

➤ Troubles hydro électrolytiques :

La correction par voie intraveineuse des THE a été entreprise chez 31 patients soit 38 % chez qui on a trouvé une hyponatrémie et / ou une hypokaliémie.

1.2. Régime alimentaire :

Un repos digestif avec alimentation parentérale a été indiqué chez 39 cas soit 48 % des malades, un régime sans résidu hypercalorique hyperprotidique a été prescrit chez 42 cas soit 52% des cas.

1.3. Antibiothérapie :

Elle a été instaurée chez 46 malades soit 57 %, dont 39 malades avaient une fièvre à l'admission.

L'antibiotique le plus utilisé dans notre série était le Métronidazole (chez 56% des malades), suivi de la Ciprofloxacine chez 41% des patients (figure 19).

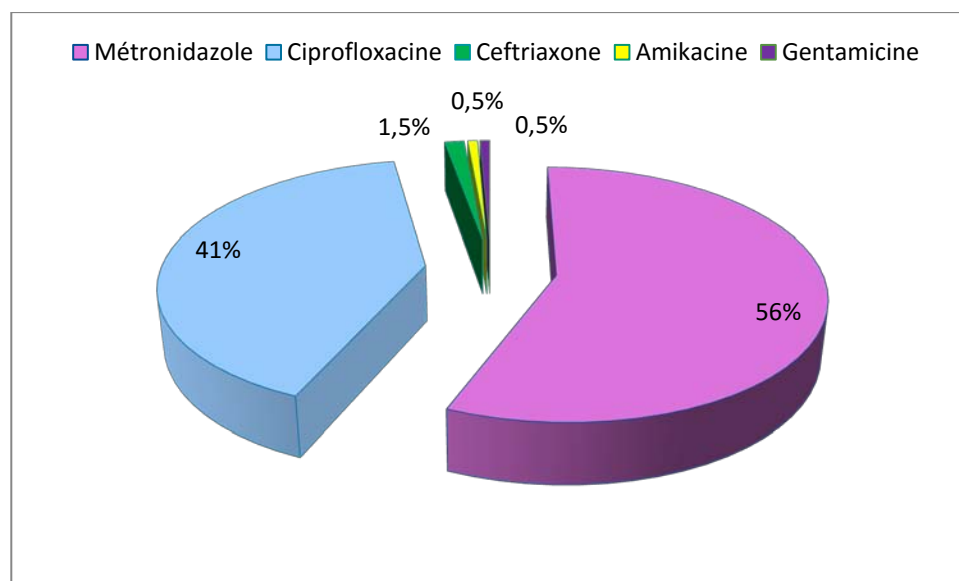


Figure 19: Le type d'antibiotique prescrit dans notre série.

1.4. Anticoagulation :

Vu le risque de complications thromboemboliques une anticoagulation à dose préventive a été administrée chez 100 % de nos malades.

2. Traitement spécifique :

2.1. Traitement de première ligne :

75 de nos patients soit 93 % ont été mis sous corticothérapie par voie intraveineuse d'emblée à la dose de 1 mg/kg/j et ce pour une durée moyenne de 5 jours, allant de 2 à 7 jours.

5 patients ont été mis initialement sous corticothérapie orale à la dose de 1mg/kg/j soit 6 %, Tandis qu'un patient a été opéré d'emblée pour abcès de la FID.

Le traitement local à savoir l'association de corticothérapie lavement et 5 ASA suppositoires en alternance a été instauré chez 68 malades soit 84 % (figure 20).

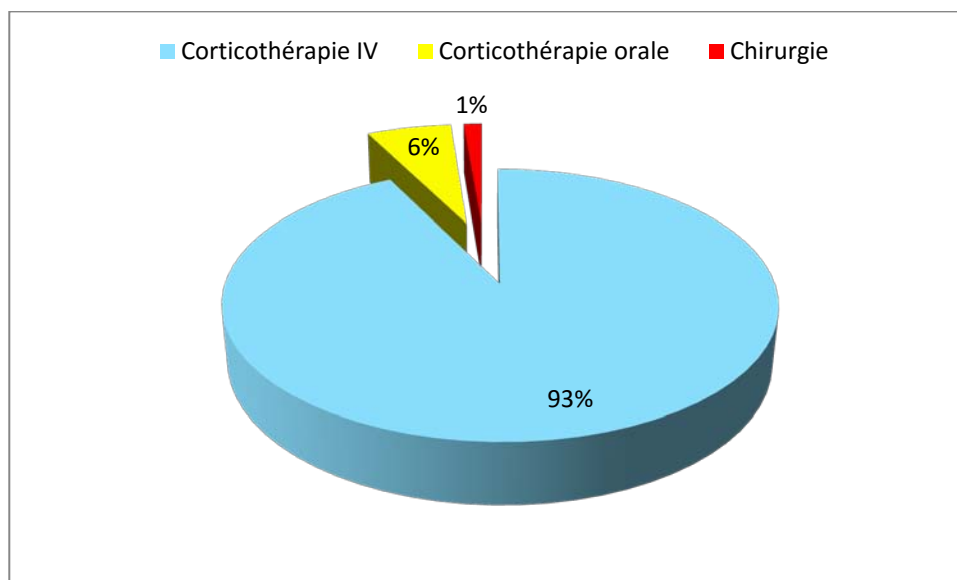


Figure 20: Traitement de 1^{ère} ligne dans notre série

La bonne réponse au traitement corticoïde a été constatée chez 70% de nos malades chez qui le relais par voie orale a été débuté à J7 du traitement.

Le taux d'échec était de 29%.

Le suivi a été marqué par le décès d'une malade à J3 du traitement par choc septique après son transfert en réanimation, donnant ainsi un taux de mortalité de 1% dans notre série (figure 21).

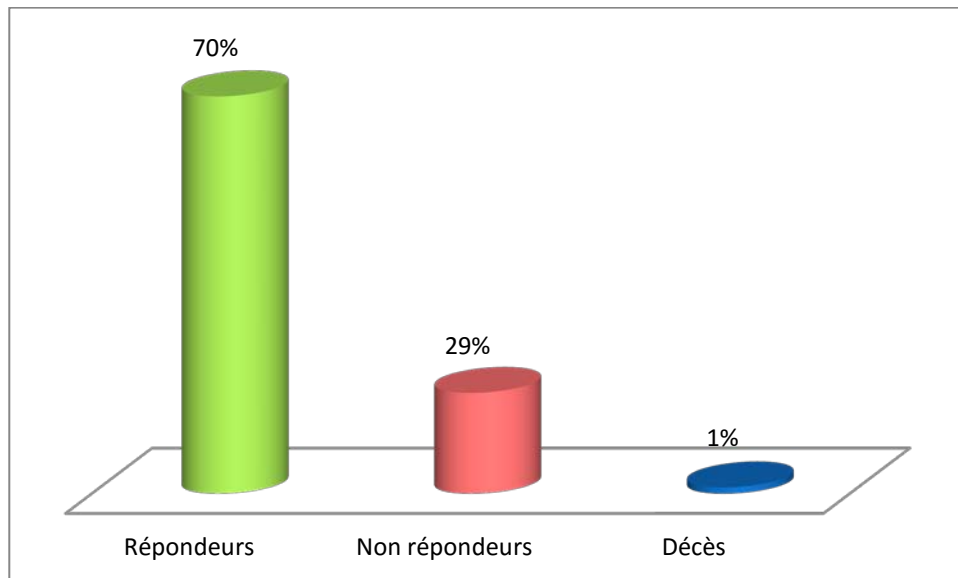


Figure 21: L'évolution sous traitement corticoïde (N=80).

2.2. Traitement de 2^{ème} ligne :

Devant l'échec du traitement médical intensif par corticoïde chez 23 malades, on a opté pour un traitement médical de 2^{ème} ligne chez 13 malades, ainsi on a mis (figure 21):

- 11 malades sous Ciclosporine (naïfs d'AZA)
- 2 malades sous Infliximab (déjà traités par AZA et arrêté par intolérance à ce dernier)

Avant ceci, un bilan pré-thérapeutique complet a été entrepris chez 83% des malades en début d'hospitalisation afin d'éviter un retard vis-à-vis de la mise en route d'un traitement immunomodulateur.

Il était anormal chez 5 patients ayant une sérologie CMV type IgM positive, nécessitant un traitement par Ganciclovir par voie IV.

2.3. Traitement de 3^{ème} ligne :

Aucun de nos patients n'a été mis sous traitement de 3^{ème} ligne.

2.4. Traitement chirurgical :

Sur les 23 patients non répondeurs au traitement médical intensif par corticoïde, 10 ont été opérés pour (figure 22):

- Colectasie dans 2 cas
- Hémorragie massive dans 1 cas
- Non amélioration sous corticothérapie avec impossibilité de se procurer un traitement médical de 2^{ème} ligne du fait du coût, chez 7 cas.

Le délai de prise en charge chirurgicale était de 15 jours en moyenne après le début du traitement médical intensif avec 77% de malades opérés au delà du cinquième jour.

Le geste chirurgical a consisté chez ces malades en :

- Une colectomie subtotala avec double Stomie dans 6 cas (60%).
- Une colectomie totale avec anastomose iléo-anale dans 2 cas (20%)
- Une hémicolectomie droite dans un cas (10%).
- Une résection iléo-coecale avec anastomose iléo-colique dans un cas (10%).

La figure ci-dessous résume les différentes thérapeutiques mises en route chez nos malades non répondeurs au traitement corticoïde.

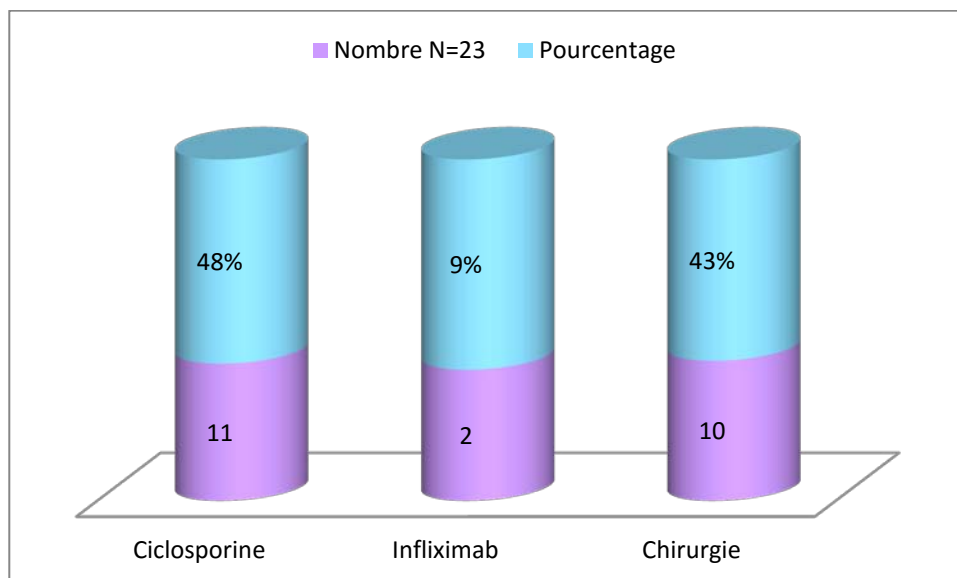


Figure 22: Traitement de 2^{ème} ligne (N=23).

2.5. Traitement d'entretien :

80 malades ont été mis sous traitement d'entretien après avoir eu la rémission clinique (figure 23).

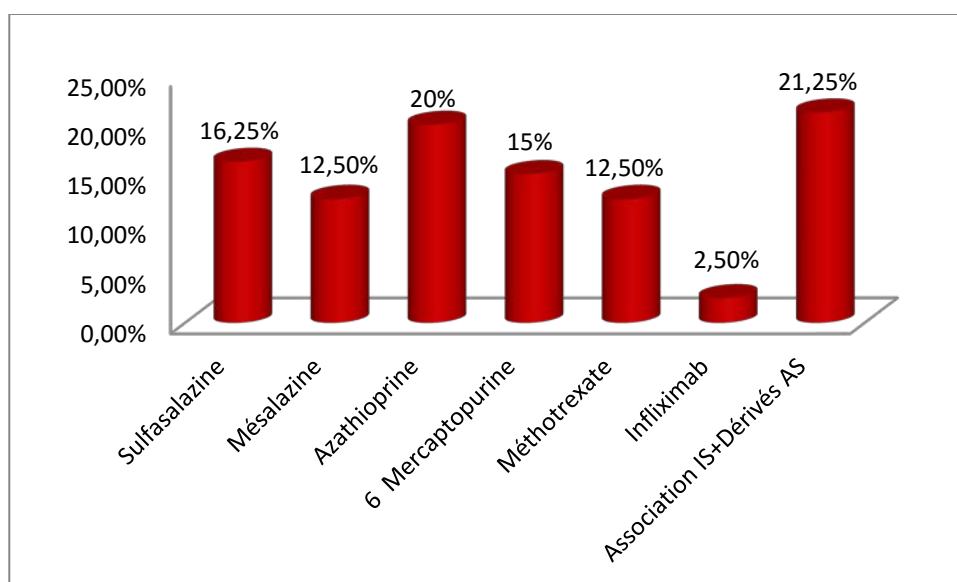


Figure 23: Traitement d'entretien dans notre série.

V. Evolution :

1. Evolution sous traitement de la poussée :

Le suivi des malades fait par le calcul quotidien du score de Lichtiger était marqué par l'aggravation de 11 malades au cours des 2 premiers jours succédant la prise de la corticothérapie IV, dont 2 colectasies et une hémorragie massive confiés à l'équipe de chirurgie pour prise en charge en urgence.

A J3, l'évolution était marquée par le décès d'une malade au service de réanimation dans un état de choc septique, à J7 le taux d'échec aux corticoïdes a atteint 29% (23 malades).

Donnant ainsi un taux de rémission clinique de 70% (56/80) vs 29% de non réponse (23/80) vs 1% de mortalité (1/80).

Dans le groupe traité par CsA, 2 malades n'ont pas répondu au traitement par CsA maintenu jusqu'à J5 nécessitant ainsi le recours à la chirurgie, tandis que 5 autres soit 45% ont présenté des effets secondaires mineurs types fourmillements, légère hypomagnésémie, hypocholestérolémie corrigés par supplémentation sans arrêt du traitement.

Chez les 9 malades répondeurs soit un taux de 82%, on a maintenu la CsA par voie orale pendant 3 mois en association avec l'Azathioprine comme traitement d'entretien. Une antibioprophylaxie a été instaurée chez ces malades à base de sulfaméthoxazole-triméthoprime.

Une surveillance clinique et biologique (NFS, ASAT/ALAT) de façon hebdomadaire pendant un mois, puis mensuelle pendant 3 mois, puis tout les 3 mois a été assurée.

Quant au groupe traité par IFX, ils ont tous bien répondu au traitement avec maintien de ce dernier en tant que traitement d'entretien au rythme d'une injection de 5mg toutes les 8 semaines.

Ainsi le taux de rémission globale sous traitement médical intensif a atteint 83,75% (67 cas).

Au total la chirurgie a été indiquée dans notre série chez 13 malades en raison de :

- Un abcès de la FID (1 cas)

- Une colectasie (2 cas)
- Une hémorragie massive (1 cas)
- Echec de la corticothérapie (7 cas)
- Echec de la Ciclosporine (2 cas)

2. L'évolution sous traitement d'entretien :

40 malades ont été mis sous dérivés aminosalicylés dont 17 en association avec les IS :

- 25 d'entre eux ont été en rémission clinique 6 mois après le début du traitement soit 62,5%
- Chez 3 malades, on a arrêté le traitement suite à
 - Une anémie profonde dans un cas
 - Une réaction allergique dans 2 cas
- 2 patients ont présenté une poussée sévère à modérée sous ce traitement d'entretien ayant nécessité le recours à la corticothérapie.

40 malades ont été mis sous immunosuppresseurs :

- 28 ont été en rémission clinique 6 mois après le début du traitement soit 70%
- On a dû arrêter le traitement chez 5 malades du fait de l'apparition de :
 - Anémie profonde dans 3 cas
 - Polynucléose neutrophile chez un malade
 - Cytolyse hépatique aigue à J8 du traitement dans un cas

Ainsi le taux de maintien de la rémission sous traitement d'entretien de façon globale a atteint 66,25% à 6 mois dans notre série (53 cas).

Le délai moyen de réalisation de la coloscopie sous anesthésie générale était de 7 mois.

Elle était complète chez 73 malades soit 91% des cas.

Elle n'a montré aucun signe de gravité endoscopique chez tous nos malades.

L'étendue de la maladie était comme suit (figure 24,25):

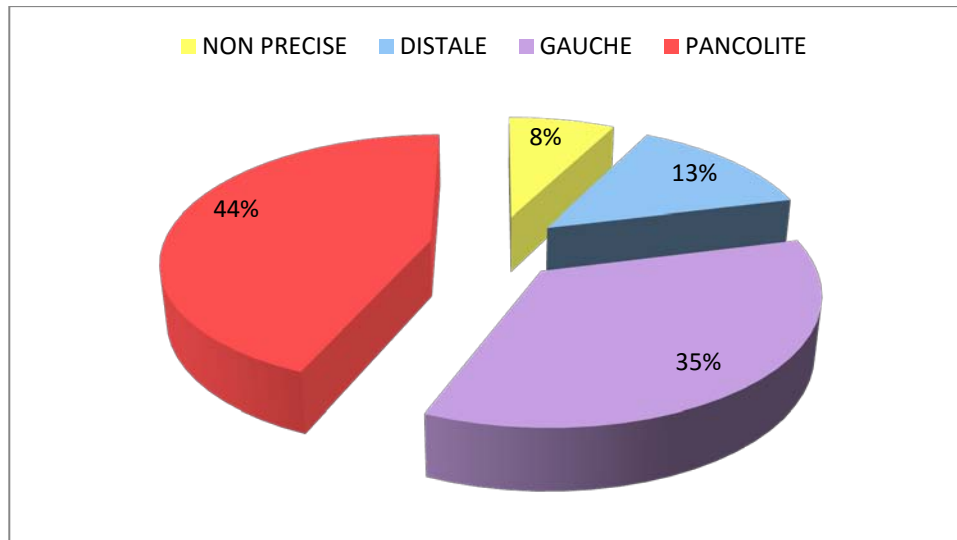


Figure 24: L'étendue de la RCH au cours de l'endoscopie de contrôle.

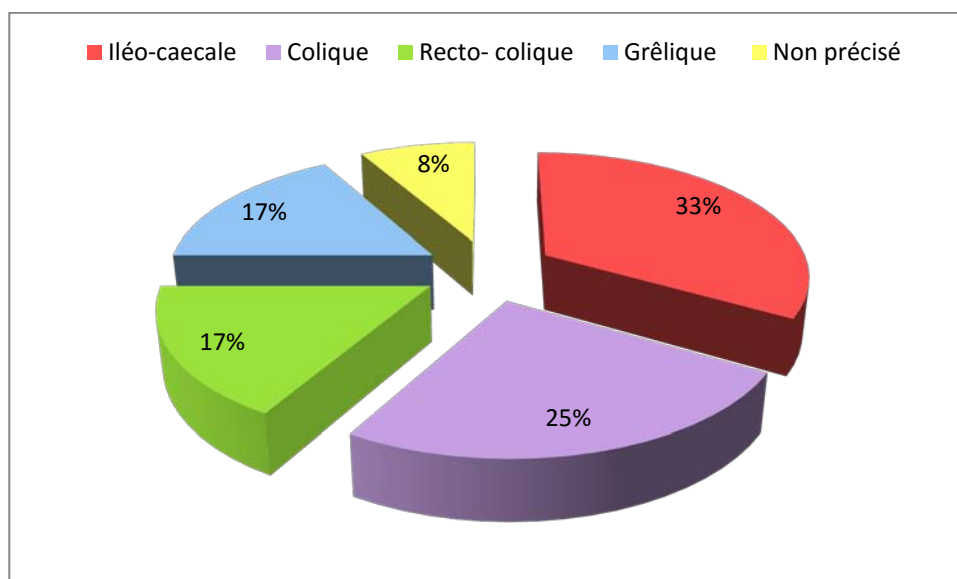


Figure 25: L'étendue de la maladie de Crohn au cours de la coloscopie de contrôle.

VI. Résultats analytiques :

Nous avons réalisé une analyse bivariée et multivariée afin de déterminer les facteurs prédictifs d'échec de la corticothérapie parentérale chez notre population cible (tableaux V, VI, VII).

Pour cela nous avons réparti nos 70 patients répondant aux critères d'inclusion de l'étude analytique en 2 groupes (figure 26):

- Groupe 1 : Patients améliorés sous traitement médical de 1ère ligne (52cas).
- Groupe 2 : Patients non améliorés sous traitement de 1ème ligne (18 cas).

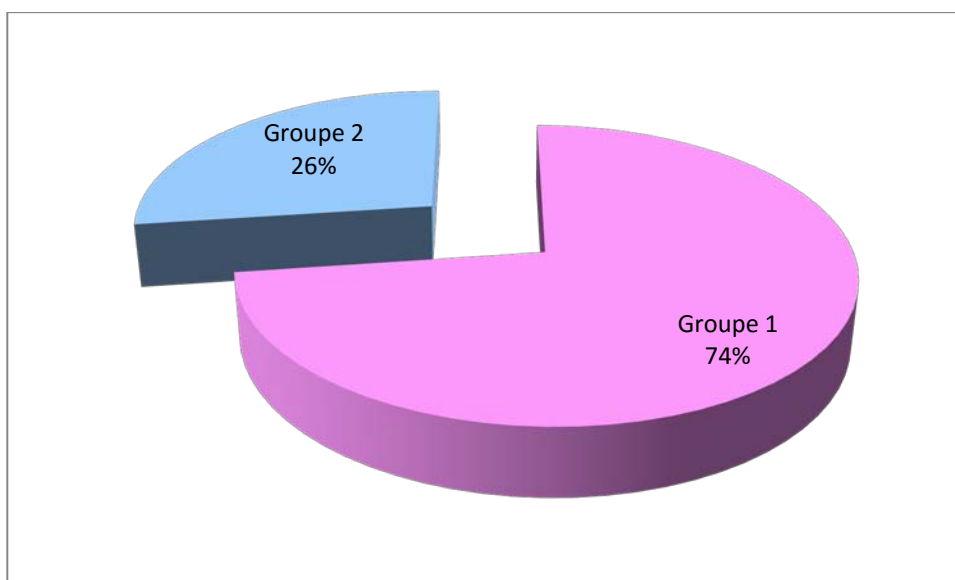


Figure 26: Répartition des deux groupes définis dans l'étude multivariée.

Tableau V: Association entre l'issue de la corticothérapie et les variables étudiées (qualitatives).

Variables	Modalités	Corticothérapie				Test de Khi-2 ou Fisher	p
		Echec		Succès			
		n	%	n	%		
Sexe	Femme	11	26,2	31	73,8	0,012	0,91
	Homme	7	25,0	21	75,0		
ATCD de MICI	Non	12	26,7	33	73,3	0,06	0,87
	Oui	6	24,0	19	76,0		
ATCD de poussé sévère	Non	16	24,6	49	75,4	F	0,44
	Oui	2	40,0	3	60,0		
Fréquence cardiaque	≤90	5	23,8	16	76,2	0,057	0,81
	>90	13	26,5	36	73,5		
Température	≤38	3	8,3	33	91,7	F	0,001
	>38	15	44,1	19	55,9		
Hémoglobine	<10	13	27,7	34	72,3	0,28	0,59
	≥10	5	21,7	18	78,3		
CRP	≤45	7	15,6	38	84,4	6,80	0,009
	>45	11	44,0	14	56,0		
VS	≤75	9	30,0	21	70,0	0,50	0,47
	>75	9	22,5	31	77,5		
Albuminémie	<35	14	26,4	39	73,6	F	0,9
	≥ 35	4	23,5	13	76,5		
Signes de gravité endoscopique	Non	4	13,8	25	86,2	F	0,04
	Oui	14	34,1	27	65,9		

Tableau VI: Association entre l'issue de la corticothérapie et les variables étudiées (quantitatives).

Variable	Corticothérapie	n	Moyenne	Ecart type	U Test de M.W	p
Age	Echec	18	30,00	7,79	346,0	0,101
	Réussite	52	34,60	10,68		
Délai de consultation	Echec	18	30,61	20,52	270,0	0,008
	Réussite	52	45,77	19,55		
Nombre de selles	Echec	18	1,67	0,48	390,0	0,225
	Réussite	52	1,50	0,50		

L'étude bivariée (tableaux V, VI) a montré qu'il y a une association significative entre l'échec de la corticothérapie parentérale et chacun des facteurs suivants : la température > 38, la CRP > 45, la présence de signes de gravité endoscopiques et un long délai de consultation.

Tableau VII: Association entre l'issue de la corticothérapie et les variables étudiées selon un modèle de régression logistique binaire.

Variable	β	χ^2	ddl	p	OR	95% C.I. for OR	
Température	1,650	4,591	1	0,032	5,20	1,15	23,80
CRP	-0,920	1,740	1	0,187	0,399	0,102	1,563
Signe de gravité endoscopique	0,552	0,595	1	0,440	1,736	0,428	7,047
Délai de consultation	0,038	4,679	1	0,031	1,000	1,004	1,075

β : constante, χ^2 : Wald, ddl : degré de liberté, p : degré de signification du test de Wald, OR: Odds Ratio: rapport de cote, IC: intervalle de confiance

Après la régression logistique binaire, seule la température > 38 a été étiquetée comme facteur prédictif d'échec de la corticothérapie parentérale (Tableau VII).

Nous avons ensuite examiné le modèle de régression par le test de Hosmer-Lemeshow. Celui-ci indique qu'il existe un écart non significatif entre les valeurs prédites et observées. Les valeurs prédites et observées sont donc cohérentes.

Hosmer and Lemeshow Test			
Step	Chi-square	df	p
1	6,935	8	0,544

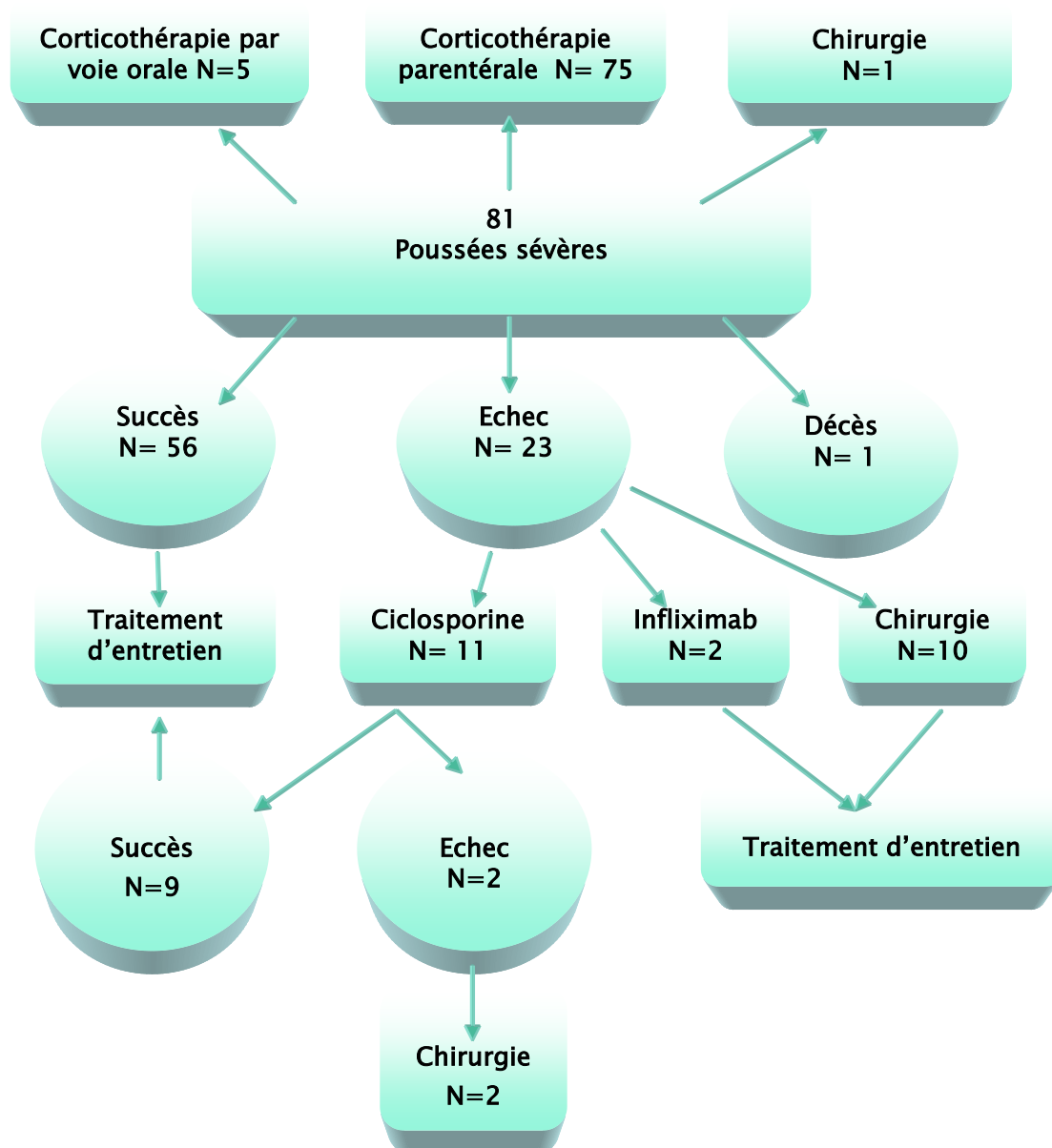


Schéma 1 : Schéma thérapeutique dans notre série.

DISCUSSION

I. Epidémiologie :

Les MICI incluent la MC, la RCH et les MICI inclassées, ce sont des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin qui résulteraient d'une réponse immunitaire anormale lors de l'exposition à certains facteurs environnementaux chez des patients génétiquement prédisposés.

Le terme de poussée sévère englobe toutes les colites aiguës graves survenant dans le cadre d'une RCH ou d'une MC colique, ainsi que les poussées graves secondaires à une MC à localisation autre que colique.

La colite aiguë grave est une entité décrite historiquement au cours de la rectocolite hémorragique qu'elle complique chez 10-15 % des malades [1].

On estime à 17% environ la prévalence des poussées graves de RCH, mais en réalité on ne sait pas comment évolue l'incidence des CAG à l'échelle de la population [4].

Il faut également rappeler en préambule que la CAG n'est pas l'apanage de la RCH et peut aussi bien être observée au cours de la maladie de Crohn colique ou d'une colite infectieuse.

Dans notre série les cas de poussées sévères ont présenté 20% de l'ensemble des cas de MICI hospitalisés au sein de notre formation durant la durée de l'étude.

La grande majorité des cas de poussée sévère dans notre série, aussi bien les formes inaugurales que les formes compliquant une MICI connue, sont survenues dans le cadre d'une rectocolite hémorragique.

Nous avons remarqué une augmentation très significative des cas de poussée sévère au fil des années avec passage de 1 à 2 cas par an au cours des cinq premières années de l'étude, à 5 cas par an en 2012/2013.

Nous n'avons pas pu expliquer cette augmentation dans la littérature mais on peut avancer certaines hypothèses :

- S'agit-il d'un changement épidémiologique d'autant plus que nous avons noté également une augmentation considérable du nombre de MICI au fil des années ?

- S'agit-il d'un biais de recrutement puisque notre CHU est considéré comme un centre de référence dans le cadre des MICI dans la région sud ?
- Les patients suivis dans des centres hospitalo-universitaires sont sélectionnés du fait de la gravité de leur pathologie, nécessitant une prise en charge très spécialisée et leur profil clinique ne peut pas être extrapolé à l'ensemble des patients atteints de MICI ?

Les poussées sévères au cours des MICI peuvent survenir à tout âge. Le profil le plus fréquent de l'évolution des incidences est un pic entre 20 et 40 ans suivi d'une décroissance régulière de l'incidence, plus rapide pour la MC. Il existe de manière très inconstante un 2^{ème} pic d'incidence vers 50-60 ans [6-8].

Cette pathologie apparaît le plus souvent chez l'adulte jeune mais comme nous l'avons montré, tous les âges peuvent être atteints notamment les enfants et les personnes âgées [9-15].

Dans notre série l'âge moyen des malades était de 33,5 ans avec un pic de fréquence entre 20 et 40 ans, ce qui concorde avec les données de la littérature.

Dans la plupart des études, il y a une prédominance féminine des poussées sévères dans le cadre de la MC [9]. Contrairement à la RCH où on retrouve une tendance à une légère prédominance masculine [10, 11].

Dans notre étude, il y avait une prédominance féminine des poussées sévères dans le cadre d'une RCH alors que dans la MC, on a noté une égalité entre les 2 sexes.

II. Diagnostic positif :

Le premier écueil rencontré dans la prise en charge d'une poussée sévère et surtout d'une CAG est d'en définir la cause afin d'instaurer rapidement un traitement spécifique. Cette recherche peut demander un délai incompatible avec le degré d'urgence de certaines situations. Il faut parfois débiter un traitement empirique parallèle à la démarche diagnostique.

En pratique, deux situations se rencontrent, selon que la poussée grave survienne chez un patient ayant une MICI connue ou non.

1. Les poussées sévères inaugurales d'une MICI :

Une poussée sévère de RCH peut inaugurer la maladie (21 % des poussées graves dans la cohorte historique suédoise d'Örebro) [16]. Cependant, toutes les causes des colites peuvent se compliquer d'une CAG (infectieuse, ischémique, toxique et médicamenteuse).

En l'absence de MICI connue, il convient donc d'éliminer une cause infectieuse en cherchant le *Clostridium Difficile* et sa toxine, des bactéries entéropathogènes (*Campylobacter*, *Yersinia*, *Shigella*, *Salmonella*, *Escherichia Coli* O157H7) ou une amibiase qui est fréquente dans nos climats.

Il est important de ne pas méconnaître une étiologie infectieuse en raison du risque potentiel d'aggravation sous corticoïdes. Même si leur sensibilité est faible, la réalisation d'une coproculture orientée avec un examen parasitologique des selles est indispensable à l'arrivée du malade. Bien qu'il n'ait pas d'aspect endoscopique spécifique permettant d'affirmer l'origine infectieuse de la CAG, la rectosigmoidoscopie sans préparation permet de réaliser des biopsies dont le rendement diagnostique est meilleur que l'analyse des selles [17].

En pratique, le diagnostic de MICI est le plus souvent posé après avoir éliminé une cause infectieuse. Enfin, en cas de poussée inaugurale, le diagnostic nosologique de MICI (MC ou RCH) est rarement possible et celui de colite inclassée est le plus fréquemment retenu.

Dans notre série, la poussée sévère était inaugurale dans 60.5 % des cas.

2. Les poussées sévères compliquant une MICI connue :

Il n'existe pas de données disponibles sur la fréquence de la poussée sévère au cours de la MC.

Une poussée sévère de RCH est observée chez 10—15 % des malades [17,18], et peut survenir à tout moment de la vie des patients suivis pour une MICI.

En pratique, il est capital de chercher un agent infectieux pouvant avoir déclenché ou aggravé une poussée sévère. Ainsi la recherche du *Clostridium difficile* et sa toxine dans les selles doit être systématique, cette infection est fréquemment observée au cours des MICI et est pourvoyeuse d'un surcroît important de la morbidité [19].

Une surinfection colique par le cytomégalo virus doit être également cherchée en cas de poussée inflammatoire corticorésistante, a fortiori chez les patients préalablement traités par immunosuppresseurs.

Dans notre série, la poussée grave a compliqué l'évolution d'une MICI connue dans 39.5% des cas.

Dans une étude similaire menée au sein du CHU de Fès, à propos des colites aiguës graves compliquant une RCH ou une MC colique, la CAG était inaugurale de la MICI dans 58,3% des cas, et avait compliqué une MICI déjà connue dans 47,7% des cas de MICI hospitalisés [20] ; données proches des résultats de notre étude.

Dans les 2 cas (poussée sévère inaugurale ou compliquant une MICI connue), nous avons la hantise d'éliminer une cause infectieuse vu que nous sommes un pays d'endémie amibienne. Ainsi la majorité de nos patients ont été mis sous traitement antibiotique empirique sans preuve dans la majorité des cas en se basant uniquement sur la présence d'une fièvre, l'existence d'un doute ou uniquement sur l'argument épidémiologique.

III. Diagnostic de gravité :

1. Critères et scores clinico biologiques [2–4,21–23] :

Plusieurs scores sont utilisés pour définir une colite aigue grave et apprécier sa gravité sans tenir compte de la nature de la MICI (Crohn, RCH ou colite indéterminée).

Dans la maladie de Crohn, un score CDAI supérieur à 450 signe une poussée sévère de la maladie, mais la nécessité d'un recueil sur sept jours en limite l'utilisation dans les CAG [3,4].

1.1. Critères de Truelove et Witts :

Ils ont été établis de façon empirique dans les années 50 par l'équipe d'Oxford. Le but était d'identifier grâce à quelques critères simples, les poussées sévères dont la mortalité était alors élevée (31 %). La mise en œuvre dans ces formes d'un traitement médical intensif fondé sur la corticothérapie à forte dose, suivie en cas d'échec par une intervention chirurgicale précoce, a permis de faire chuter la mortalité à 3 % [24–27].

Ils sont recueillis à l'admission du patient, avant tout traitement, et prennent en compte l'intensité des signes digestifs (le nombre d'évacuations par 24 heures et les rectorragies) ainsi que le retentissement général (fièvre et tachycardie) et des paramètres biologiques (le syndrome inflammatoire et l'anémie).

La sensibilité de ces critères est insuffisante, et de nombreux patients ne sont pas actuellement classés comme graves par l'utilisation de ce score alors que leur pronostic vital est engagé [28].

Ces critères ont été modifiés en 1974 par la même équipe, en y ajoutant le taux d'albumine plasmatique [29,30].

Les critères de Truelove et Witts modifiés définissent ainsi une poussée sévère de RCH par l'association d'un minimum de six évacuations par 24 heures.

La sensibilité de ces critères modifiés a été améliorée mais elle n'est que de 65%.

Lorsque l'European Crohn's & Colitis Organisation (ECCO) a proposé un consensus sur la RCH en 2008, les critères de Truelove et Witts ont été retenus (grade C). Ainsi, une poussée de RCH constituée d'au moins six évacuations par 24 heures et d'au moins un des éléments suivants : rectorragies importantes, température supérieure à 37.5°, pulsations supérieures à 90 par minute, vitesse de sédimentation supérieure à 30mm à la première heure, hémoglobine inférieure à 10 g/dl et albuminémie inférieure à 35 g/L (Annexe III, tableau I), doit être considérée comme sévère [1,31].

Dans notre série, nous avons utilisé les critères de Truelove et Witts modifiés pour définir les colites aiguës graves en dehors des formes compliquées.

Nous avons inclus dans notre étude aussi bien les formes répondant aux critères de Truelove que les formes compliquées ayant nécessité une chirurgie d'emblée.

1.2. Les critères de Travis et al. [32] :

Ils permettent de définir un score prédictif de colectomie [33].

Les auteurs ont étudié 36 paramètres cliniques, biologiques et radiologiques chez 49 malades ayant souffert de 51 poussées sévères de RCH. Deux critères simples à valeur pronostique étaient mis en évidence :

- Plus de 8 selles glairo-sanglantes par 24h
- Ou 3 à 8 selles glairo-sanglantes par 24h avec une CRP > 45mg/l

La présence de l'un de ces deux critères au troisième jour du traitement médical était prédictive d'une colectomie dans 85% des cas [25].

1.3. Le score de Seo [34] :

C'est un score clinico-biologique développé par une équipe japonaise, et qui vise à apprécier l'efficacité du traitement médical (Annexe III, tableau IV).

Si ce score demeure supérieur à 200 après deux semaines de traitement médical, ce score est prédictif d'une colectomie dans 88% des cas.

1.4. Score de Lichtiger :

Plus récemment, le score de Lichtiger a été proposé pour le diagnostic et le suivi sous traitement médical des CAG (Annexe III, tableau V) [2,35].

Ce score, uniquement clinique et très simple d'utilisation, est réalisable quotidiennement au lit du patient. Les variations jour après jour du score de Lichtiger sont rapides et parfaitement adaptées au suivi d'une situation aussi aiguë et instable que la poussée sévère. Il est actuellement le score de référence, utilisé en pratique quotidienne et dans les essais thérapeutiques.

Selon un consensus d'experts internationaux, un score de Lichtiger strictement supérieur à 10 points – sur un maximum possible de 21 – définit la poussée sévère de RCH. Au cours du suivi, la réponse au traitement médical est définie par : un score de Lichtiger inférieur à 10 ; deux jours consécutifs avec une baisse d'au moins trois points par rapport au score initial [36].

Dans notre série, nous avons commencé à utiliser ce score à partir de 2009 pour le suivi de nos patients sous traitement médical de 1^{ère} intention, afin d'apprécier leur évolution et décider de l'indication d'un traitement de 2^{ème} intention, en l'occurrence le traitement chirurgical.

2. Critères morphologiques de sévérité :

2.1. Imagerie :

Les différents moyens d'imagerie sont demandés essentiellement à la recherche de formes compliquées (Colectasie, Perforation, Suppurations profondes,)

a. Abdomen sans préparation [3,23, 37] :

La réalisation d'une radiographie de l'abdomen sans préparation doit être systématique à l'admission [36].

Deux clichés sont demandés :

- Cliché debout centré sur les coupes : à la recherche d'un pneumopéritoine.
- Cliché couché à la recherche d'une colectasie.

La colectasie est définie comme une distension gazeuse spontanée, intéressant l'ensemble du côlon. Pour des raisons de facilité, cette distension est appréciée sur le côlon transverse dont le calibre dépasse souvent largement 5 cm; des radiographies réalisées en diverses positions montrent la présence d'air dans tout le côlon y compris le rectum, ce qui permet d'éliminer une occlusion.

La colectasie, décrite initialement dans la rectocolite hémorragique peut être la première manifestation de celle-ci ; on l'observe également dans la maladie de Crohn. Elle serait favorisée par un traitement neuroleptique, antispasmodique ou opiacé. Elle peut être déclenchée par un lavement baryté.

Lorsqu'elle s'accompagne d'un tableau de choc avec hyperthermie et leucocytose; on parle de mégacôlon toxique.

Elle peut se compliquer d'une pariétographie gazeuse, souvent annonciatrice d'un pneumopéritoine.

Dans notre série, l'ASP a été réalisé systématiquement chez tous nos malades, il a permis de poser le diagnostic de colectasie chez 2 malades, et il n'a montré aucun cas de pneumopéritoine témoignant de la présence d'une perforation intestinale.

b. L'échographie abdominale [23] :

L'échographie est de plus en plus pratiquée en pathologie abdominale aiguë, à la recherche d'un épanchement péritonéal ou d'une collection liquidienne.

L'échographie peut détecter les complications telles que les abcès, fistules et phlegmons. L'échographie haute résolution semble être intéressante pour la surveillance des patients sous traitement, néanmoins la mauvaise reproductibilité inter-observatrice en a limité l'usage à quelques équipes [37].

Elle est souvent gênée par la distension aérique de l'intestin.

Elle peut, dans de rares cas, illustrer l'épaississement pariétal d'une colite ou l'aspect festonné par des hématomes intra-muraux d'une ischémie.

Dans notre série, l'échographie a été demandée dans 51 cas essentiellement en raison d'un doute sur une complication. En effet, elle a permis de mettre en évidence un abcès de la FID dans 1 cas, un épaissement digestif chez 12 patients, un épanchement de faible abondance chez 16 malades.

c. Le scanner abdominal [3, 23,37] :

C'est aujourd'hui l'examen le plus pratiqué en cas de poussée grave.

La tomodensitométrie est actuellement la méthode d'imagerie en coupe de référence pour détecter les complications abdominales liées à la maladie de Crohn [38]. Cette technique grâce à l'avènement des scanners multi détecteurs permet l'étude de l'ensemble de la cavité abdomio-pelvienne en quelques secondes avec l'obtention d'une qualité d'image ayant une résolution spatiale très élevée.

Un scanner abdominal doit être réalisé sans délai devant toute suspicion clinique de complication (exacerbation des douleurs abdominales, apparition de vomissements, sepsis, modification de la palpation abdominale, défense, etc..) à l'arrivée du patient comme en cours du suivi [2].

La tomodensitométrie est aussi utile au diagnostic de pneumopéritoine quand une perforation est suspectée et qu'un pneumopéritoine est trop petit pour être décelé de manière évidente par l'abdomen sans préparation.

Elle a aussi un intérêt dans :

- Le diagnostic positif : épaissement de la paroi colique > 4 mm, infiltration de la graisse péri-colique, anomalies d'aspect, de densité de la paroi colique.
- L'évocation des diagnostics différentiels.
- Le diagnostic topographique : (atteinte segmentaire, atteinte pancolique).
- La distinction d'une atteinte continue (RCH), d'une atteinte discontinue (Crohn).

Dans notre série, le scanner abdominal réalisé devant ces situations (9 cas), a permis de confirmer le diagnostic d'abcès de la FID et d'en apprécier l'étendue dans un cas, dans les autres cas, il a montré un épanchement et/ou un épaississement de la paroi intestinale.

d. Colo-IRM [3] :

La technique de colo-IRM avec ou sans opacification basse paraît prometteuse. Cette technique est spécifique mais moyennement sensible. Des auteurs comparant les performances de la colo-IRM à la vidéo coloscopie rapportent une sensibilité de 59% et une spécificité de 91% pour la colo-IRM dans le cadre de la RCH [39]. Elle peut être réservée en cas d'échec de l'endoscopie.

Lors d'une présentation faite dans les Journées Francophones d'Hépatogastroentérologie et d'Oncologie Digestive de 2010, Roset Jean-Baptiste a rapporté les résultats de son étude montrant que la colo-IRM est un examen facilement réalisable, et dont les résultats sont significativement corrélés à ceux de la rectosigmoidoscopie dans les poussées sévères de RCH.

Elle permet de rechercher des signes de gravité sur l'ensemble du cadre colique difficile à explorer totalement par endoscopie dans cette situation, avec en outre un risque nul de complications (perforation ++++) [40].

Mais ces résultats encourageants méritent d'être évalués par des études prospectives.

Dans notre série, aucun malade n'a bénéficié de cet examen radiologique.

2.2. Endoscopie [2,41] :

L'examen endoscopique colique est un élément essentiel dans le diagnostic de la poussée sévère, ainsi que dans le diagnostic de MICI. Cet examen peut consister soit en une simple coloscopie gauche sans préparation ou après lavement de type «Normacol ».

Il n'est pas indispensable de dépasser l'angle colique gauche si les lésions endoscopiques distales sont sévères.

En pratique, l'endoscopie est contre-indiquée en cas de colectasie et de syndrome péritonéal ou en cas de choc hémorragique, et doit être prudente en cas de CAG, même si le risque de perforation est faible dans les équipes entraînées.

L'insufflation doit être minimale et l'examen interrompu dès que les premières lésions sévères sont visualisées.

La sigmoïdoscopie joue un rôle crucial dans l'évaluation de la sévérité de la poussée, plusieurs scores ont été conçus mais le plus fréquemment Utilisé est le score de Baron modifié (Annexe III, tableau VI) [42].

Dans notre série, l'endoscopie a été réalisée chez 78 patients (96 % des cas).

Elle n'a pas été réalisée chez 3 malades à cause de :

- Colectasie dans 2 cas.
- Un cas opéré d'emblée pour abcès de la FID.

L'examen endoscopique était complet chez 16 malades, alors qu'il était incomplet chez 62 patients (79.5%).

Cependant, l'aspect macroscopique ne permet pas toujours de trancher :

- Est en faveur de RCH une atteinte continue à partir du rectum, remontant vers la valvule de Bauhin, sans intervalle de muqueuse saine.
- De façon inhabituelle, au cours des CAG sur RCH, l'atteinte rectale peut être minime, contrastant avec une atteinte sévère plus proximale.
- Le diagnostic de maladie de Crohn peut être difficile si l'atteinte est limitée au cadre colique.
- En pratique : le diagnostic macroscopique aboutit le plus souvent au diagnostic de colite indéterminée !

Cependant le principal intérêt de l'endoscopie est la recherche de signes de gravité endoscopique [43], qui sont définis par la présence de :

- ulcérations creusantes ;
- ulcérations en puits ;

- décollements muqueux ;
- mise à nu de la musculature.

La présence d'un seul de ces signes témoigne d'une colite sévère car chacun d'eux a été corrélé à la présence d'ulcérations profondes atteignant la musculature sur l'examen anatomopathologique de pièces de colectomie [44].

Ces signes endoscopiques de gravité siègent dans 89 % des cas dans le rectosigmoïde. Une coloscopie courte est donc le plus souvent suffisante pour les chercher [2].

Dans notre série, 55% des malades avaient au moins un signe de gravité endoscopique.

La mise en évidence de signes endoscopiques de sévérité en cas de CAG peut induire un biais et influencer la décision thérapeutique [2,41].

Ainsi, pour les équipes cherchant ces signes endoscopiques de gravité, leur présence est un facteur prédictif de colectomie [2, 33, 45–47] et l'on peut penser que cette décision chirurgicale a été encouragée par la vision de ces lésions.

Par ailleurs, dans un essai contrôlé récent, l'évolution sous placebo ou infliximab des poussées sévères corticorésistantes de RCH était indépendante de l'existence de signes endoscopiques de gravité [2,34].

Seules des études prospectives réalisées à l'insu des données endoscopiques et fondées sur des critères objectifs tels que la réponse clinique, plus que sur le taux de colectomie, permettront de déterminer la signification de ces critères endoscopiques [2].

Outre la mise en évidence de signes endoscopiques de gravité, la rectosigmoidoscopie permet la réalisation de biopsies à la recherche d'une association ou d'une surinfection par une colite infectieuse [48–50].

2.3. Histologie :

Le diagnostic positif de MICI repose en anatomopathologie sur l'association de modification architecturale (raréfaction et désorganisation des cryptes) et de lésions

inflammatoires (infiltrat avec prédominance plasmocytaire). Les abcès cryptiques n'ont pas de spécificité. Les granulomes épithélioïdes sont rarement observés au cours des CAG [3].

La recherche d'inclusions à CMV doit être faite et ne doit pas exclure le diagnostic de MICI. Les lésions peuvent être associées [51–53]. La mise en évidence de ce virus repose sur plusieurs arguments comportant généralement la recherche :

- Du virus sur les biopsies coliques
- D'un effet cytopathogène du virus, traduit par la présence d'inclusions virales dans les biopsies coliques.

Cependant, les critères définissant une infection par le CMV et ceux justifiant l'instauration d'un traitement antiviral ne sont pas consensuels. Cette décision, difficile, relève du cas par cas.

Dans notre série, la recherche des inclusions à CMV, a été faite chez 74 malades soit 95% des malades ayant bénéficié de l'examen endoscopique, l'examen anatomopathologique a mis en évidence ces inclusions chez 2 de nos malades.

Le *Clostridium difficile* doit être aussi recherché dans les biopsies coliques du fait de la fréquence accrue des colites à *Clostridium Difficile* compliquant une MICI.

IV. Diagnostic différentiel [10,54–56] :

Dans les deux cas de poussée sévère inaugurale ou compliquant une MICI connue, il est capital d'éliminer une cause infectieuse afin d'entamer un traitement spécifique d'autant plus que les entérocrites infectieuses peuvent simuler en tout point une entérocrite d'origine inflammatoire, et surtout qu'elles peuvent s'aggraver sous corticothérapie.

Le diagnostic de maladie inflammatoire chronique de l'intestin est d'une actualité intemporelle.

Aujourd'hui comme hier, le praticien est confronté à des diagnostics incertains ou difficiles. De plus, le traitement actuel des MICI tend à s'intensifier selon une stratégie dite

d'ascension rapide qui nécessite un diagnostic de certitude dès le début de la prise en charge. Cela nécessite d'éliminer les autres causes de maladies de l'intestin.

Cette première étape franchie, il faut savoir que 5 ans après sa découverte, le diagnostic de MICI est finalement récusé chez 6,2 %, 5,4 % et 22,5 % des patients initialement considérés comme atteints de rectocolite hémorragique (RCH), maladie de Crohn (MC) et colite inclassée respectivement [57].

Le diagnostic initial de MICI intègre donc un petit coefficient d'incertitude. De plus, une diarrhée, des douleurs abdominales, de la fièvre chez un patient atteint de MICI ne sont pas synonymes de poussée de la maladie et peuvent révéler une infection, une complication iatrogène ou néoplasique. Le diagnostic de MICI est donc problématique. Il peut être décliné en trois situations : la poussée inaugurale de MICI colique, de MC iléale ou iléo-colique et la poussée d'une MICI connue.

1. Diagnostic différentiel d'une poussée inaugurale d'une MICI colique [58,59] :

Les principaux diagnostics différentiels d'une poussée inaugurale de MICI colique sont les colites infectieuses (bactériennes, virales, parasitaires), médicamenteuses (aux AINS particulièrement), ischémiques, diverticulaires et systémiques (associées au lupus, à la polyangéite microscopique, au purpura rhumatoïde, à la maladie de Wegener, à la maladie de Behcet, ...), les colites limitées au rectum et au sigmoïde doivent être distinguées du syndrome de l'ulcère solitaire du rectum, de l'endométriose et des MST.

1.1. Colite infectieuse [55, 60-62] :

Le diagnostic différentiel entre MICI colique inaugurale et colite infectieuse est facile lorsque la coproculture est positive et que l'évolution sous antibiotiques est rapidement favorable.

L'aspect endoscopique ne permet pas de différencier une poussée inaugurale de MICI colique d'une colite infectieuse, à l'exception notable de la colite pseudomembraneuse, spécifique du *Clostridium Difficile* [63–65].

Les biopsies coliques sont en faveur d'une MICI colique si elles montrent une distorsion des cryptes ou une plasmocytose basale mais ces signes peuvent manquer au début d'une poussée. Il est alors utile de répéter les biopsies quelques semaines plus tard. Une situation difficile est celle d'un malade avec une coproculture positive qui ne répond pas aux antibiotiques. L'association entre poussée inaugurale de MICI colique et colite infectieuse est possible : elle a été rapportée pour la salmonellose, les infections à *Campylobacter Jejuni*, et à *Clostridium Difficile*. De plus, plusieurs études longitudinales ont montré qu'une infection intestinale est un facteur de risque de MICI dans les mois ou les années qui suivent. Une autre difficulté est celle des infections à germes qui ne sont pas diagnostiquées par la coproculture standard. C'est le contexte clinique (retour d'un pays d'endémie pour l'amibiase, immunosuppression pour le CMV, syndrome hémolytique et urémique pour *E. Coli* entéro hémorragique, prise récente d'antibiotique pour *Klebsiella Oxytoca* et *Clostridium Difficile*) qui orientera le diagnostic et induira les tests microbiologiques ou histologiques spécifiques.

1.2. Colite médicamenteuse [66,67] :

Les médicaments coupables possibles : AINS, amphétamines, cocaïne, digitaliques, dérivés de l'ergot de seigle, antihypertenseurs, sels d'or, carbamazépine, laxatifs.....

Les critères d'imputabilité : sont difficile à obtenir, comme on ne peut pas réintroduire le médicament suspecté !

Exemple des AINS :

- exposition élevée de la population ;
- peuvent exacerber ou révéler une MICI ;
- les symptômes apparaissent brutalement ou peu après le début des AINS ;
- la régression est rapide après l'arrêt ;
- elles entraînent des lésions non spécifiques à l'histologie.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont la deuxième cause de colite médicamenteuse après les antibiotiques. Les molécules les plus fréquemment incriminées sont l'ibuprofène, l'indométacine et le naproxène. Les lésions coliques induites par les AINS sont variables : colites aiguës de novo, colites à éosinophiles, colites ischémiques, colites microscopiques ou diverticulose colique compliquée. Les colites de novo posent avec le plus d'acuité le problème du diagnostic différentiel avec une poussée inaugurale de MICI. Elles prédominent à l'iléon, au côlon droit et au rectosigmoïde et sont favorisées par la prise d'AINS à libération prolongée.

Les symptômes (diarrhée sanglante et douleurs abdominales) peuvent survenir quelques jours, quelques mois ou quelques années après le début du traitement. Ces colites de novo peuvent se compliquer d'hémorragie et de perforation. Endoscopiquement, on trouve une muqueuse érythémateuse, ulcérée, parfois une sténose ou un diaphragme. Les lésions peuvent être diffuses ou segmentaires. Les biopsies coliques montrent des lésions non spécifiques. Les colites aiguës de novo aux AINS peuvent être difficiles à différencier d'une poussée inaugurale de MICI, d'autant plus qu'une prise d'AINS peut être le facteur déclenchant d'une authentique MICI. L'évolution favorable à l'arrêt des AINS est, en dernière instance, le meilleur indice en faveur d'une colite aiguë aux AINS.

1.3. Colite ischémique [68] :

Plus de 90 % des colites ischémiques surviennent chez des patients de plus de 70 ans ; elles sont dues le plus souvent à un bas débit dans le territoire de l'artère mésentérique inférieure.

Dans la majorité des cas, l'évolution est favorable en quelques jours avec la restauration de la volémie. Ce sont les formes à rechutes, subaiguës ou chroniques qui posent avec la plus grande acuité le problème du diagnostic différentiel avec une poussée inaugurale de MICI.

Celui ci est fondé sur le contexte clinique, la coloscopie et les biopsies coliques. Le diagnostic de poussée inaugurale de MICI est rare après 70 ans et celui de colite ischémique doit

être systématiquement évoqué. Chez les patients qui ont une colite ischémique, la coloscopie montre une atteinte segmentaire, le rectum est le plus souvent épargné, l'atteinte pancolique est rare. La muqueuse est pâle, il y a des hématomes sousmuqueux, des ulcérations à fond gris ou violine prédominant sur le bord mésentérique.

Les biopsies perendoscopiques montrent un œdème ou une hémorragie sous muqueuse, parfois associés à une nécrose partielle et des ulcérations muqueuses. Dans les formes subaiguës ou chroniques, des abcès cryptiques et des pseudopolypes sont possibles. La présence de sidérophages, et de fibrose de la sous muqueuse sont caractéristiques de l'ischémie du côlon. La colite ischémique peut évoluer vers une sténose chronique ressemblant ainsi à une maladie de Crohn colique [56].

1.4. Colite chronique diverticulaire [69] :

Il s'agit d'une colite chronique associée à une diverticulose. Elle est limitée au sigmoïde et au côlon gauche. La colite segmentaire diverticulaire est à l'origine d'une diarrhée, de rectorragies et de douleurs abdominales évoluant par poussées. La coloscopie montre une muqueuse érythémateuse, granitée, fragile, inflammatoire de façon diffuse, parfois ulcérée, mais les orifices diverticulaires sont indemnes, à l'inverse de la diverticulite où l'inflammation a pour origine le diverticule et s'étend secondairement à la muqueuse péridiverticulaire. Cette inflammation de la muqueuse est limitée aux segments diverticulaires contrairement à une poussée de RCH sur côlon diverticulaire, où l'ensemble de la surface muqueuse est atteinte y compris au delà de la zone des diverticules.

Histologiquement, la colite segmentaire diverticulaire ressemble à une MICI avec un infiltrat inflammatoire, une distorsion des glandes, des abcès cryptiques, parfois des granulomes. Mais il n'y a pas de lésion microscopique en dehors des segments atteints de diverticulose.

Le traitement repose sur les salicylés, rarement sur une corticothérapie dans les formes les plus sévères.

1.5. Colite limitée au rectum :

Le syndrome de l'ulcère solitaire du rectum survient chez l'adulte jeune ayant des troubles de la statique pelvienne. Il se manifeste par des rectorragies, des émissions glaireuses, des douleurs pelviennes à type de pesanteur, et un syndrome rectal associant difficultés, douleurs à l'exonération et sensation de vidange incomplète.

Endoscopiquement, on peut trouver un aspect de rectite érythémateuse suspendue ou diffuse, un ulcère suspendu du rectum, voire une ou plusieurs lésions ulcérées bourgeonnantes pseudopolypoïdes. Les lésions sont généralement situées à la face antérieure du rectum entre 4 et 10 cm de la marge anale.

A la différence d'une poussée de RCH, les premiers centimètres de muqueuse rectale sont souvent indemnes. Les biopsies réalisées en zone périlésionnelle montrent une muqueuse rectale épaissie avec un aspect pseudo vilieux par hyperplasie glandulaire, une prolifération de cellules musculaires lisses et de fibroblastes dans le chorion et une dissociation de la couche musculaire muqueuse par de la fibrose. Les troubles de la statique rectale doivent être explorés par manométrie anorectale et rectographie dynamique [70].

Les MST du rectum peuvent être asymptomatiques (c'est le cas dans 85 % infections rectales à Gonocoque ou Chlamydia) ou associées à un syndrome rectal, des rectorragies, des émissions glaireuses, des douleurs pelviennes, de la diarrhée ou une constipation [71]. Des signes généraux comme de la fièvre, des arthralgies, ou des myalgies peuvent s'y associer.

L'examen physique recherche des adénopathies inguinales (Chlamydia, Syphilis), des vésicules cutanées évoquant un herpès ou un chancre.

L'endoscopie retrouve une muqueuse oedématisée, érythémateuse, couverte d'un exsudat mucopurulent, saignant au contact, parfois des ulcérations ou une masse inflammatoire (dans la syphilis). Les lésions se situent dans le rectum, mais peuvent s'étendre au sigmoïde. L'évolution peut se faire vers la sténose ou les fistules (Chlamydia).

Les agents infectieux en cause sont des virus (herpès, CMV) et des bactéries (gonocoque, chlamydia, syphilis). Le diagnostic repose sur les prélèvements rectaux, les biopsies de

muqueuse rectale et les sérologies. En attendant les résultats, un traitement empirique par céphalosporine de 3^{ème} génération, macrolide ou cyclines et valaciclovir doit être mis en route.

L'évolution sous antibiotiques est rapidement favorable. L'éventualité d'une MST survenant chez un patient atteint de MICI complique la démarche diagnostique.

1.6. Maladie de Behcet

La maladie de Behcet peut être difficile à distinguer d'une première poussée de MC quand l'atteinte colique est au premier plan (3 à 25 %) : elle se présente comme une colite ulcérée prédominant au cæcum. L'atteinte anorectale est rare mais l'atteinte œsophagienne est possible, de même que la présence d'une sténose ou d'une fistule. Les manifestations systémiques de la maladie (arthrite, atteinte cutanée ou oculaire, aphtose bipolaire, buccale ou génitale) peuvent être confondues avec les manifestations extradigestives d'une MC.

La présence d'ASCA est retrouvée chez 44 % des patients atteints de maladie de Behcet avec atteinte intestinale. L'atteinte colique de la maladie de Behcet est caractérisée par des ulcères de forme arrondie ou en carte de géographie, souvent uniques (2/3 des cas), profonds, à limites nettes et de grande taille (en moyenne de 2,9 cm dans une étude coréenne), l'absence de lésions aphtoïdes et pavimenteuses [72].

Des lésions de vascularite peuvent être retrouvées sur les biopsies mais parfois aussi des granulomes sans nécrose caséuse qui peuvent faire évoquer à tort une maladie de Crohn.

Les lésions histologiques au cours de cette affection peuvent mimer celles observées au cours de la RCH ou de la maladie de Crohn. En effet, cette ressemblance est aussi importante qu'on ne sait pas si la maladie de Behçet est vraiment une entité distincte ou seulement une partie d'un spectre continu de MICI [56].

2. Diagnostic différentiel d'une poussée inaugurale d'une MC iléale ou iléo-colique :

2.1. Tuberculose intestinale [73,74] :

Celui-ci est facile si la TI est associée à une localisation pulmonaire ou péritonéale, plus difficile lorsqu'elle est isolée. Les lésions intestinales de la TI atteignent la région iléocæcale dans 90 % des cas. Ces lésions peuvent être à l'origine de sténoses, de masses et de perforations.

Les éléments cliniques en faveur de la TI sont une fièvre élevée sans abcès, l'absence de lésion anopérinéale, l'absence de rectorragies. L'intérêt du dosage des ASCA est controversé.

Selon des auteurs indiens, la fréquence des ASCA est de 60 %, similaire chez les malades atteints de MC et de TI.

À l'inverse, dans une série prospective coréenne, l'ASCA était positif chez 44 % des malades avec MC et 13 % de ceux qui ont une TI ($p \leq 0,001$). Dans la même série, le quantiféron était positif chez 10 % des malades avec MC et 66 % de ceux atteints de TI ($p \leq 0,001$). La valeur prédictive positive de la combinaison ASCA positif/quantiféron négatif pour le diagnostic de MC était de 91,4 %.

Au scanner abdominal, la TI donne un épaissement asymétrique de l'iléon associé à des ganglions nécrotiques. Les aspects endoscopiques de la TI sont similaires à ceux de la MC : sténose, aspect nodulaire de la région iléocæcale.

L'œsophage, l'estomac, le rectosigmoïde et le canal anal sont bien moins souvent atteints dans la TI que dans la MC. La présence de granulomes épithélioïdes et giganto-cellulaires avec de la nécrose caséuse ou des bacilles acido-alcool résistants à la coloration de Ziehl Neelsen n'est retrouvée que dans 30 % des cas, tout au plus. Des granulomes confluent, de grande taille ($> 200 \mu\text{m}$) et multiples (> 5 par section) sont plus souvent retrouvés dans la TI que dans la MC.

Un diagnostic moléculaire peut être obtenu rapidement avec la PCR de *Mycobacterium tuberculosis* sur les biopsies muqueuses ou dans les selles mais elle n'est positive que chez 40 à

75 % des patients atteints de TI. La positivité de la culture des biopsies est l'examen de référence mais prend 3 à 8 semaines.

Chez certains malades, le doute diagnostique entre MC et TI persiste. Si ces malades sont traités, de principe par antituberculeux, une rémission clinique complète est obtenue chez 68 % et 92 % des malades avec TI à 3 mois et à 6 mois respectivement (vs 5 % et 17 % des malades avec MC).

Tous les patients avec une TI ont eu une réponse partielle ou complète à 3 mois. Autrement dit, l'absence de réponse après 3 mois de traitement anti tuberculeux est en faveur de la MC. De plus, les patients avec MC n'atteignent pas la rémission endoscopique sous traitement antituberculeux.

2.2. Ischémie mésentérique

L'atteinte iléocœcale ou iléo-colique droite peut être observée chez les malades qui ont une ischémie mésentérique subaiguë ou chronique. Les branches iléo-coliques sont les plus longues des branches de l'artère mésentérique supérieure. Les territoires qu'elles irriguent sont donc particulièrement exposés s'il y a une sténose ou une chute du débit dans les artères mésentériques. Le terrain vasculaire, l'aspect endoscopique (lésions à fond violine ou noirâtre, exclusivement sur le bord mésentérique), l'existence d'une sténose significative (> 50 %) de deux des trois troncs artériels à destinée splanchnique permettent de différencier la MC d'une ischémie mésentérique.

2.3. Entérocolite radique [56] :

L'entérocolite radique complique 1 à 20% des radiothérapies pelviennes (Kjorstad et al. 1983, Sherrah -Davies, 1985).

Durant et immédiatement après ces radiothérapies, il peut y avoir une réaction de la cavité rectale entraînant ainsi des symptômes tels une diarrhée transitoire. Typiquement, la muqueuse rectale contient de nombreuses télangiectasies.

3. Diagnostic différentiel d'une poussée de MICI connue :

Un malade atteint de MICI qui a des symptômes n'a pas forcément une poussée de sa maladie. Il peut avoir une infection, une complication néoplasique ou iatrogène (colites aux salicylés ou à la ciclosporine). Ces diagnostics doivent être évoqués lorsque les symptômes sont inhabituels, qu'il y a une notion de contagé ou que le malade ne répond pas au traitement. Nous nous limiterons au diagnostic différentiel entre infection et poussée de MICI. Dans une série rétrospective portant sur 197 patients qui ont eu 221 poussées, 8 % avaient eu une infection intercurrente ; la plus fréquente était celle à *Clostridium Difficile*.

3.1. Clostridium Difficile [75] :

Comme le reste de la population, les patients atteints de MICI sont concernés par l'augmentation de la fréquence (et/ou de la détection) des infections à *Clostridium Difficile*.

Entre 1998 et 2004, aux États Unis, elle a été multipliée par deux dans la MC et par trois dans la RCH. Les malades atteints de RCH sont plus souvent affectés que ceux atteints de MC, sauf si la maladie atteint le côlon. La moitié seulement des malades ayant une MICI et une infection à *Clostridium Difficile* ont reçu des antibiotiques dans les semaines précédant le diagnostic.

Le plus souvent, l'infection à *Clostridium Difficile* se présente cliniquement et endoscopiquement comme une poussée de MICI. Ainsi, les pseudomembranes ne sont retrouvées que chez 13 % des malades ayant une RCH associée à une infection à *Clostridium Difficile*. Celle ci doit donc être recherchée devant chaque suspicion de poussée de MICI du côlon.

Le diagnostic positif d'infection à *Clostridium Difficile* repose sur la recherche de toxine dans les selles. Dans beaucoup de centres, cette recherche est faite par le test ELISA (toxines A et B). La recherche de toxine par PCR a une meilleure concordance avec le test de cytotoxicité cellulaire qui est l'examen de référence. L'infection par *Clostridium Difficile* aggrave le pronostic des MICI. Elle augmente le taux d'hospitalisation, de colectomie et de mortalité.

Une étude rétrospective récente suggère que la poursuite des immunosuppresseurs augmente le risque d'évolution défavorable. Le taux de colectomie ou de décès à 3 mois était de 12% chez les malades chez qui ces médicaments étaient maintenus vs 0 chez ceux qui l'interrompaient.

En pratique chez les malades en poussée sévère, on peut proposer de débiter les corticoïdes en association avec le métronidazole, jusqu'au rendu des résultats de la recherche de la toxine de *Clostridium Difficile*. Chez ceux qui ont une poussée non sévère, on peut attendre les résultats de la recherche de la toxine avant de débiter le traitement par métronidazole ou vancomycine.

3.2. CMV [76] :

Le CMV appartient à la famille des herpès virus. Il persiste à l'état latent dans les cellules endothéliales et entre dans un cycle réplicatif à la faveur d'une inflammation ou d'une immunodépression ; deux conditions réunies dans les poussées de MICI.

La présence de marqueurs de réplication du CMV est fréquemment retrouvée chez les malades ayant une MICI, mais elle ne traduit pas nécessairement une maladie à CMV. Les outils du diagnostic sont les biopsies coliques (avec coloration HES et immunohistochimie, pas par PCR, trop peu spécifique dans les biopsies coliques, et conduisant à des prescriptions inutiles d'antiviral), et dans le sang, l'antigénémie pp65 et la PCR quantitative.

Dans les poussées légères à modérées, la réactivation à CMV est peu fréquente et ne paraît pas jouer un rôle important. Elle ne doit pas être recherchée systématiquement.

Dans les poussées sévères de RCH, l'infection à CMV pose les plus grandes difficultés. Dans cette situation, des signes histologiques ou immunohistochimiques d'infection à CMV sont retrouvés dans 17 à 36 % des cas sur la pièce de colectomie. De même, une proportion élevée de malades en poussée de RCH a une antigénémie pp65, ou une PCR du CMV positive dans le sang.

Une étude prospective longitudinale portant sur 49 malades séropositifs pour le CMV, en poussée sévère de RCH a montré que 79 % des malades positivaient l'antigénémie pp65 à la

deuxième semaine de suivi ; cette proportion n'était plus que de 8 % à la 8e semaine de suivi, sans traitement antiviral. Cette étude montre que la réactivation du CMV est sans conséquence clinique et guérit spontanément dans la majorité des cas.

Mais il existe des infections à CMV sévères pouvant conduire à la colectomie ou au décès et qui nécessitent un traitement par Ganciclovir. Comment les reconnaître et les différencier des réactivations sans conséquence ? Faut-il choisir une stratégie de prescription large ou étroite du Ganciclovir ? La prescription d'un traitement antiviral par excès constitue une ligne thérapeutique supplémentaire.

Si elle n'est pas utile, elle retarde l'instauration d'un traitement immunosuppresseur ou une colectomie salvatrice.

Il n'y pas de réponse validée ni consensuelle à ces questions. En pratique le CMV n'est à rechercher qu'en cas de poussée sévère, ne répondant pas aux corticoïdes ou aux immunosuppresseurs. Conformément à ce qui a été proposé par Kandiel et al. (Par analogie avec ce qui est observé chez les receveurs d'allogreffe de moelle ou d'organe), nous traitons par Ganciclovir les malades qui ont une PCR du CMV positive avec plus de 5000 copies/mL de sérum ou 25000 copies/mL de sang total ou qui ont des signes histologiques d'infection à CMV sur les biopsies du côlon. Le Ganciclovir pendant 2 à 3 semaines est le traitement de choix de l'infection à CMV. Après 3 à 5 jours, il peut être remplacé par du Valganciclovir, de manière à ce que le patient reçoive 2 à 3 semaines de traitement en tout.

En cas de résistance au Ganciclovir ou d'intolérance (myélotoxicité), le foscarnet pendant 2 à 3 semaines est une alternative.

3.3. Autres

Des infections intestinales à Salmonella, Campylobacter jejuni, E. Coli entéropathogène, Rotavirus, Adénovirus, Cryptosporidium parvum ont été rapportées chez des malades atteints de MICI. Une étude prospective a montré que 6 % des malades ayant un diagnostic présumé de poussée ont en fait une infection intestinale [77].

V. Prise en charge thérapeutique :

1. Traitement non spécifique :

1.1. Correction des THE et hémodynamiques :

Selon les recommandations de la société américaine d'anesthésiologie [78–82] :

- Les transfusions sanguines sont indiquées si hémoglobine est inférieure à 6g/dl.
- Lorsque le taux d'hémoglobine est entre 6–10g/dl, la transfusion est indiquée si hémorragie abondante ou en cas de signes cliniques traduisant la mauvaise tolérance de l'anémie.
- Sauf exception il n'y a pas d'indication à transfuser si le taux d'hémoglobine est >10 g/dl.

Dans notre série, la transfusion était nécessaire chez 24 malades quand l'hémoglobine était basse et/ou anémie mal tolérée et /ou déglobulisation rapide.

La correction des THE est nécessaire surtout en cas d'hypovolémie

Les anti-diarrhéiques et anti cholinergiques sont à proscrire vu le risque accru de colectasie

Dans notre série 38% de nos malades avaient des THE type hyponatrémie et/ou hypokaliémie ayant nécessité une correction par voie intraveineuse.

La perfusion d'albumine est indiquée en cas d'albuminémie inférieure à 20 g/l (AP).

1.2. Régime alimentaire :

La nutrition parentérale centrale doit être abandonnée : elle a sa morbidité propre et son inefficacité est prouvée depuis 35 ans.

La mise au repos de l'intestin par le jeûne ou une diète stricte associée à une perfusion périphérique fait partie du traitement médical intraveineux intensif.

Son efficacité n'a cependant jamais été évaluée. Certains experts y restent fidèles [83] (tableau VIII), tandis que d'autres l'ont abandonnée [101].

L'évaluation de l'efficacité de la nutrition artificielle est rendue difficile pour des raisons méthodologiques, car les études publiées diffèrent sur de nombreux points (études rétrospectives ou prospectives, randomisées ou non, maladies de sévérité et de localisations différentes, nutrition artificielle associée à d'autres traitements, études incluant à la fois des MC et des RCH...).

Par ailleurs, en traitement de première intention, la nutrition parentérale permet d'obtenir la rémission clinique dans 40 à 94 % des cas selon les études [85].

Les résultats sont globalement superposables pour la nutrition entérale.

Si le patient souffre de malnutrition un soutien nutritionnel par voie entérale est associée à moins de complications que la voie parentérale dans la poussée sévère de MICI [86].

Dans notre série, on avait recours à :

- Régime sans résidus dans 52 % des cas.
- Repos digestif avec alimentation parentérale dans 48% des cas.

Tableau VIII: Essais contrôlés randomisés évaluant l'efficacité de la nutrition parentérale (NP) exclusive dans les colites graves.

Référence	Echec du traitement/total des malades avec NP	Echec du traitement/total des malades sans NP	p
Dickinson et al. [83]	7/13	6/16	NS
McIntyre et al. [101]	10/15	7/12	NS

1.3. Antibiothérapie :

Les antibiotiques ont un rôle important dans le traitement des complications infectieuses au cours des MICI [86].

Plusieurs essais contrôlés ont évalué l'effet de divers antibiotiques (Tableau IX).

La vancomycine per os [87], le métronidazole IV [88] et la ciprofloxacine [89] ; ils n'ont pas eu d'efficacité supérieure au placebo.

Les données récentes suggèrent que le métronidazole est moins efficace que la ciprofloxacine [90].

La preuve suggère un plus grand avantage que le métronidazole a dans la maladie de Crohn périanaire et la pochite [90].

L'usage des antibiotiques ne doit pas être systématique, leur utilisation est recommandée en cas de (AP) [91] :

- Doute sur l'étiologie infectieuse (surtout si CAG inaugurale).
- Fièvre élevée.
- Colectasie.
- Notion d'hospitalisation récente ou de voyage en zone d'endémie amibienne.

Tableau IX: Principaux essais contrôlés évaluant les antibiotiques dans les poussées graves de RCH.

Référence	Antibiotique	Echec du traitement /total des malades traités par antibiotique	Echec du traitement/total des malades traités par placebo	p
Mantzaris et al. [84]	Ciprofloxacine IV 400mg/24h	6/29	6/26	NS
Dickinson et al. [83]	Vancomycine per os 2g/24h	2/18	7/15	0,057
Chapman et al. [30]	Métronidazole IV 1.5g/24h	5/19	6/20	NS

1.4. Anticoagulation [92] :

L'administration de l'héparine de bas poids moléculaire à doses préventives est recommandée étant donné le risque de complications thromboemboliques graves (grade C) [93] En effet, la mortalité liée aux complications notamment thromboemboliques est élevée (25%) [10,94].

Dans notre série, l'héparinothérapie a été instaurée chez 100 % de nos malades.

Aucun cas de complications thromboemboliques n'a été noté.

2. Traitement spécifique :

2.1. But du traitement

Le principal but du traitement de la poussée sévère est de sauver la vie du patient ! Et de réduire la mortalité liée à ces formes graves de MICI.

Depuis les travaux historiques de l'équipe d'Oxford où des règles thérapeutiques simples et strictes et un recours à la colectomie précoce sont depuis longtemps instaurés, la mortalité des poussées sévères de la RCH est passée de 30 % en 1952 à Oxford à 0 % dans les années 1970 [88].

La difficulté de la prise en charge de la poussée grave consiste à mesurer l'efficacité et les risques des différents traitements médicaux sans retarder la colectomie.

Il faut insister sur le fait que la gestion d'une poussée sévère de MICI est pluridisciplinaire, l'équipe chirurgicale devant être prévenue dès l'admission du patient.

Un bilan systématique doit être réalisé avant l'instauration de tout traitement [2] (Tableau X).

Tableau X: Bilan nécessaire à l'admission du malade.

Retentissement général	Ionogramme, créatininémie, NFS, CRP, hémostase, hémoculture si fièvre
Recherche d'infection ou surinfection	Coproculture +toxine à clostridium difficile Selon contexte : Parasitologie, CMV
Recherche de complications	ASP +/- TDM
Bilan avant traitement immunomodulateur ou anti-TNF	Sérologies : HIV, VHC, VHB, CMV, EBV Ciclosporine : magnésémie, cholestérolémie Infliximab : IDR à la tuberculine, radiographie thoracique.

Dans notre série, le bilan à l'admission comprenait:

- Ionogramme, urée, créatinine, NFS, CRP, VS, bilan de la crase sanguine, hémoculture si fièvre >38.5°C.
- Coproparasitologie des selles.
- ASP, Rectosigmoidoscopie.

2.2. Traitement des formes compliquées :

Les formes compliquées de CAG imposent la colectomie subtotale en urgence avec iléostomie et sigmoïdostomie. Elles comprennent :

a. La colectasie ou mégacolon toxique :

C'est une complication rare qui était considérée comme une indication opératoire urgente [95,96]. Plus récemment des succès ont été rapportés grâce aux traitements médicaux (corticoïdes, ciclosporine) [97,98], et/ou à l'exsufflation endoscopique [99] et voire à l'oxygénothérapie hyperbare [100].

Ces traitements médicaux sont recommandés en première intention à la stricte condition de ne pas retarder le traitement chirurgical en l'absence de réponse très rapide.

Le mégacolon toxique associe une distension colique objectivée radiologiquement (ASP: diamètre colique > 6 cm) et un tableau « toxique » (tachycardie [pouls > 120 battements/min], fièvre > 38,5°C et hyperleucocytose > 11 000/mm³) [91].

Il est favorisé par les (neuroleptiques, antispasmodiques ou opiacés) ou un lavement baryté.

Nous avons noté 2 cas de colectasie dans notre série, ils ont été confiés aux chirurgiens pour prise en charge urgente.

b. La perforation colique :

La perforation colique complique le plus souvent un mégacolon toxique [83, 92]. Il s'agit d'une indication chirurgicale formelle. L'intervention doit être alors une colectomie subtotale avec iléostomie et sigmoïdostomie.

Dans notre série, aucun cas de perforation n'a été colligé.

c. L'abcès abdominal :

Dans notre série, on a colligé un cas d'abcès intra-abdominal ayant nécessité une intervention chirurgicale en urgence.

d. L'hémorragie massive :

C'est une indication au traitement chirurgical d'emblée, aucun traitement endoscopique n'est recommandé (AP) [91,92].

Elle est souvent d'origine colique gauche.

Dans notre série, un cas d'hémorragie massive a été diagnostiqué et opéré en urgence.

2.3. Traitement de 1^{ère} ligne :

a. Protocole [21] :

Le traitement intraveineux intensif ou le régime de Truelove repose sur une corticothérapie intraveineuse à forte dose, les meilleurs résultats dans les grandes séries de malades ont été rapportés à la dose de 1 mg/kg/j d'équivalent méthylprednisolone en perfusion continue ou en 1, 2 ou 4 injections par jour, pour une durée maximale de cinq à sept jours [2, 25,31].

Ce traitement intraveineux doit également être proposé aux patients ne répondant pas à la corticothérapie par voie orale.

Nous avons adopté ce régime dans notre série pour une période moyenne de 5 jours (2-7 jours), sauf chez 5 malades qui ont été traités par corticothérapie per os au début de la période de notre étude.

Les autres éléments du traitement intraveineux intensif sont la prescription d'héparine de bas poids moléculaire à dose préventive et de lavements de corticoïdes.

L'antibiothérapie [30] et la nutrition parentérale [101] n'améliorent pas les résultats du traitement de la poussée grave et donc sont optionnelles.

La mise au repos du tube digestif n'est pas systématique mais est souhaitable dans les formes les plus sévères.

Il est formellement interdit de prescrire les anti-diarrhéiques, les anticholinergiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les opioïdes [48].

b. Surveillance :

Une surveillance clinique médico-chirurgicale étroite pluriquotidienne avec calcul du score de Lichtiger est nécessaire.

L'objectif thérapeutique est l'obtention d'une réponse clinique rapide, définie par un score de Lichtiger inférieur à 10, deux jours consécutifs et une baisse supérieure ou égale à 3 points par rapport au score de départ [88].

La corticothérapie intraveineuse permet d'obtenir une rémission clinique au cinquième jour chez environ 60 % des malades [2, 16, 102].

L'échec du régime de Truelove qui concerne plus du tiers des malades doit être anticipé.

Dès le troisième jour du traitement, la persistance de plus de huit émissions sanglantes par 24 heures et d'un taux de protéine C réactive supérieur à 45 mg/L prédisent l'échec des corticoïdes et le recours à la colectomie dans 85 % des cas [64].

La durée limite classique de 7 à 10 jours pour établir les critères de corticorésistance a été basée sur les résultats de séries historiques qui montrent que la durée moyenne de rémission était 7.5 jours et que l'administration prolongée au-delà de 10 jours n'augmente pas le pourcentage de rémission [103].

Il est donc fondamental de réaliser durant ce délai les examens préalables au traitement médical de deuxième ligne (intradermoréaction à la tuberculine, radiographie pulmonaire, sérologies des hépatites virales B et C et VIH).

Au cinquième jour du traitement intraveineux intensif, une décision doit être prise. En cas de réponse franche ou de rémission (disparition du sang dans les selles et moins de quatre selles par jour), la corticothérapie intraveineuse est poursuivie jusqu'au septième jour puis relayée par voie orale. En l'absence de réponse suffisante, définie idéalement sur l'évolution du score de Lichtiger, deux options sont envisageables : la colectomie ou le traitement médical de

deuxième ligne (grade B selon le consensus de l'European Crohn's and Colitis Organisation ECCO sur la RCH, présenté à l'United European Gastroenterology Week UEGW, Berlin 2006) [45].

c. Efficacité [4,103] :

L'efficacité des corticoïdes intraveineux dans la RCH a été établie par un essai contrôlé paru en 1955 [32]. La large utilisation des glucocorticostéroïdes pour la gestion de la RCH dans la seconde moitié du XXe siècle a eu un rôle majeur dans la réduction d'une manière spectaculaire du taux de mortalité passé de 75 % à moins de 1% [102]. En 1978, Truelove et al. [29] ont rapporté dans une étude non contrôlée, un taux de rémission de 60% chez 87 patients avec une RCH sévère en utilisant 60 mg/j de prédnisolone par voie intraveineuse. Des pourcentages similaires des taux de réponse et de rémission ont été reproduits dans un certain nombre d'études ultérieures [102].

Abu-suboh et al. [104] ont évalué la réponse aux corticoïdes chez les malades hospitalisés pour poussée sévère de MICI, elle a été obtenue dans 64,4 % des patients atteints de MC et 60,9 % des patients avec une RCH. Les taux de bonne réponse obtenus par cette étude étaient similaires à ceux rapportés ailleurs. Ainsi, Faubion et al. [105] ont aussi trouvé que les taux de réponse clinique complète après 30 jours de corticothérapie chez 74 patients atteints de MC active, et 63 patients atteints de RCH active étaient de 58 %, 54% respectivement. En 1995, Kornbluth et al. [106] ont publié une méta-analyse qui a révélé des taux de rémission moyenne de 62% (43–80%) pour la RCH et 65% (55–94%) pour la MC.

En 1974 puis en 1978, l'équipe d'Oxford a montré que le traitement intraveineux intensif permettait d'éviter la colectomie en urgence chez 70% des malades ayant une RCH grave tout en maintenant un taux de mortalité inférieur à 5% [24,29].

Les résultats de 32 études ouvertes regroupant un total de 1948 patients ont été récemment compilés [30]. La mortalité était de 1% (0–7,4%), le taux de réponse de 67% (48–90%) et le taux cumulatif de colectomie est de 27% (10–72%).

Dans notre série, la corticothérapie a permis d'obtenir la rémission au 7^{ème} jour dans 70% des cas, ce qui rejoint les données de la littérature (tableau XI).

Tableau XI: Comparaison de nos résultats avec les autres séries concernant le taux de réponse au traitement corticoïde.

Etudes	Taux de réponse à la corticothérapie
Truelove et al. [29]	60%
Chapman et al. [30]	67%
Kornbluth et al. [106]	62% RCH 65% MC
Faubion et al. [105]	54% RCH 58% MC
Abu-suboh et al. [104]	60,9% RCH 64,4% MC
Turner et al. [102]	65%
El abkari et al. [20]	66,6%
Notre étude	70%

d. Facteurs prédictifs d'échec de la corticothérapie [21,42, 107] :

Les études évaluant le résultat des poussées sévères après le début des corticoïdes ont démontré que chez les patients sensibles aux stéroïdes, la réaction se produit généralement au cours des premiers jours du traitement. Différents indices aident à prévoir la réponse au traitement et ont démontré une forte valeur prédictive positive de colectomie.

Contrairement à cette approche, qui est la plus largement acceptée, d'autres auteurs ont suggéré que chez certains patients une réponse complète et prolongée aux stéroïdes peut prendre plus de temps [108].

Dans la littérature, l'échec de réponse aux corticoïdes peut être prédit par des mesures objectives. Une hypo-albuminémie, une CRP élevée, et une courte durée de la maladie sont en rapport avec un risque élevé d'échec.

Travis et al. ont étudié 49 patients avec 51 poussées sévères, 36 variables cliniques, biologiques et radiologiques ont été étudiées : montrant qu'au troisième jour du traitement, 85%

des patients ayant plus de 8 évacuations par jour et/ou 3 à 8 selles par jour avec une CRP supérieure à 45mg/l, ne répondent pas aux corticoïdes et ont été colectomisés [32].

Lennard-Jones et al. ont mené une étude rétrospective sur 189 cas de CAG.

Après 24h de traitement, la présence d'un nombre de selles supérieur ou égal à 9/jour, hypo-albuminémie inférieure ou égale à 30g/l et une fréquence cardiaque supérieure à 90 battements par minute, est en rapport avec un risque d'échec de 62%.

De façon indépendante, une fièvre élevée était prédictive d'échec dans 80% des cas [33].

Benzato et al. [109], ont montré à travers une étude prospective que ces facteurs : VS>75mm/1h, Fièvre >38°C, CRP, Réduction du nombre de selles<40% au 5^{ème} jour, étaient prédictifs d'échec de la corticothérapie.

Une autre analyse rétrospective menée par Lindgren et al. vient confirmer les résultats de Travis, elle montre que la présence d'un nombre élevé de selles avec une CRP élevée à J3 du traitement par corticoïdes, était prédictive d'échec.

La présence de facteurs prédictifs de bonne réponse à la corticothérapie dans le cadre de poussées sévères de la MC a été étudiée précédemment [110]. En 1990, Malchow et al. ont montré que les patients atteints de MC active présentant une mauvaise réponse au traitement ont également un index d'activité (CDAI) bas, une vitesse de sédimentation basse, et une longue durée d'évolution de la maladie par rapport à ceux qui ont bien répondu [108].

Ces résultats ne pouvaient être confirmés par Munkholm et al. quatre ans plus tard [111], ils n'ont trouvé aucune relation entre les symptômes cliniques (douleurs abdominales, diarrhée, fièvre, et le site de la maladie) ou les paramètres biologiques (l'hémoglobine, nombre de leucocytes, la VS, GR, l'albumine, l'orosomucoïde) et la réponse au traitement [112].

Toutefois, aucun consensus n'existe sur les facteurs qui peuvent prédire l'échec thérapeutique au cours de la MC.

En résumé, les critères montrés sur le (Tableau XII), permettent au clinicien de déterminer les malades à risque de ne pas répondre au traitement de première ligne [115], et de ce fait :

- Eviter sa prescription chez les malades qui ont peu de chance d'y répondre [113].

- Prendre la bonne décision précoce de passer à un traitement de deuxième ligne ou de préparer le malade psychologiquement pour une intervention chirurgicale lourde (colectomie subtotal) mais salvatrice si décision prise à temps !

Tableau XII: Facteurs prédictifs de réponse à la corticothérapie au troisième jour de l'admission.

Variables cliniques et biologiques	Taux de colectomie (%)
>8 selles/j	85%
3-8selles/j +CRP>45m/l	85%
Nombre de selles+ (0.14xCRP)>8	72%
CRP>25	67%
>4selles /jour	63%

Il pourrait être possible à l'avenir de prédire la réponse d'un patient aux corticoïdes à partir de marqueurs génétiques, sérologiques et fécaux, mais à ce jour, aucune étude n'a évalué ces marqueurs par rapport aux résultats à court terme dans une cohorte de patients hospitalisés pour poussée grave de MICI.

Certaines études ont suggéré une association entre les gènes spécifiques et la sévérité de la RCH, la région IBD3 contient le complexe majeur d'histocompatibilité, le gène HLA DRB1 est constamment associé à la fois à une maladie étendue et sévère nécessitant une colectomie en urgence. Malheureusement, la faible fréquence de cet allèle suggère que cette association est peu susceptible d'être cliniquement utile pour prédire l'évolution de la maladie [114].

Le polymorphisme structural biallélique dans l'inhibiteur du gène B-like a également été associé à une évolution sévère avec une résistance accrue aux corticostéroïdes.

Les tests sérologiques pourraient jouer un rôle dans la prédiction du comportement de la maladie de Crohn, mais il n'y a pas de telles données concernant la RCH.

La calprotectine fécale, une importante protéine cytosolique granulocytaire, est étroitement corrélée avec l'activité de la maladie et la cicatrisation muqueuse chez les patients atteints de RCH et peut prédire sa rechute [114].

Dans notre série, L'analyse multivariée n'a retrouvé que la température supérieure à 38°C comme facteur prédictif d'échec de la corticothérapie parentérale.

Le tableau suivant compare nos résultats avec ceux de la littérature à propos des différents facteurs prédictifs d'échec de la corticothérapie IV et du recours à la colectomie (Tableau XIII).

Tableau XIII: Comparaison de nos résultats avec les autres séries concernant les facteurs prédictifs d'échec de la corticothérapie IV.

Etudes	Facteurs prédictifs d'échec de la corticothérapie	p
Lennard-Jones et al. [33]	• POULS > 100 • T > 38°C • Nbre selles > 9 • Albumine < 30g/l	NS
Travis et al. [32]	• Nbre de selles > 8/j • 3 < Nbre de selles < 8 + CRP > 45mg/l	< 0,001 0,018
Lindgren et al. [64]	• Nbre de selles > 8/j • CRP élevée	
Carbonnel et al. [115]	• Critères de Truelove • Evolution > 6 Sem • Signes de gravité endoscopique	0,018 0,001 0,007
Benzato et al. [109]	• VS > 75mm/1h • Fièvre > 38°C • CRP élevée • Réduction du nbre du nombre des selles < 40% au 5ème jour	< 0,05 < 0,05 < 0,05 0,01
Esteve et al. [114]	• La calprotectine	NS
El-Abkari et al. [20]	• L'hypoalbuminémie	0,038
Notre étude	• T > 38°C	0,032

2.4. Traitement de deuxième ligne :

Environ 10–15% des patients atteints de RCH éprouvent un épisode de colite aiguë grave au cours de leur maladie [18]. Bien que les corticostéroïdes puissent induire une rémission, 27 à 59% des patients sont réfractaires aux stéroïdes [16,24]. Chez ces patients, une colectomie était traditionnellement la seule intervention de sauvetage.

Toutefois et depuis l'introduction des inhibiteurs de la calcineurine et des Anti-TNF alpha, la nécessité d'une intervention chirurgicale urgente a sensiblement diminué [34, 35].

Le traitement de 2ème ligne repose donc sur les immunosuppresseurs : Ciclosporine (CsA), ou Infliximab (IFX). Plusieurs études ont montré que la Ciclosporine par voie intraveineuse est efficace chez les patients atteints de colite aiguë grave n'ayant pas répondu aux corticoïdes par voie systémique.

Après échec de la corticothérapie intraveineuse, trois options médicamenteuses sont envisageables à ce stade selon le consensus ECCO [45] :

- La Ciclosporine (grade B)
- L'Infliximab (grade B)
- Le Tacrolimus (grade B)

En France les deux premiers traitements sont les plus utilisés.

Au-delà du sixième jour d'hospitalisation préopératoire, la mortalité due à la colectomie augmente [88].

L'échec des corticoïdes doit donc être anticipé, afin d'envisager, soit une colectomie précoce, soit un traitement de deuxième ligne qui devra être débuté au cinquième jour d'hospitalisation au plus tard.

a. Ciclosporine :

La Ciclosporine, un inhibiteur de la calcineurine, est la première thérapie de sauvetage efficace pour les poussées sévères de RCH réfractaires aux corticoïdes, prouvant une efficacité supérieure au placebo dans plusieurs essais randomisés dans les années 1990 [36].

Lichtiger et al. ont montré que la Ciclosporine par voie intraveineuse était efficace dans 82% des cas de colite sévère résistante aux corticoïdes [116].

Dans d'autres indications telles que la transplantation d'organes, la voie intraveineuse a été remplacée par une microémulsion orale. Cependant, la dose optimale, le niveau sanguin de Ciclosporine, le temps de réponse et la rémission doivent être mieux définis. Dans les MICI, il y a

peu d'études qui ont évalué l'efficacité de la Ciclosporine orale dans les poussées sévères résistantes aux corticoïdes.

a.1. Efficacité :

Deux essais randomisés ont testé l'efficacité de la Ciclosporine dans la RCH.

L'essai de Lichtiger et al. [35] a montré que la Ciclosporine induit significativement plus de rémission que le placebo (OR 0.18 ; IC 95% : 0.05– 0.64) chez les malades corticorésistants.

L'essai de D'Haens et al. n'a pas montré de différence entre la Ciclosporine et les corticoïdes IV chez les malades ayant une RCH sévère, naïfs de corticoïdes [36].

De 1984 à 1999, nous avons dénombré 26 études ouvertes regroupant 353 patients ; le taux de réponse à court terme était de 67%. Une fois la rémission obtenue par la Ciclosporine, des poussées à distance sont possibles, pouvant conduire à la colectomie [117].

L'étude d'Ajit Sood et al. a évalué l'efficacité de la Ciclosporine injectable chez 24 patients ayant une colite grave corticorésistante, sur une période de 4 ans, 24 patients ont reçu la Ciclosporine par voie intraveineuse (4 mg/kg/jour) pour une moyenne de 6,63 jours, relayée par la CsA orale pendant une période de 3 mois.

79% des malades chez qui une colectomie a été évitée durant les premiers stades de leur traitement, ont été suivis pendant une moyenne d'environ 38 mois, 67% d'entre eux sont restés sans colectomie [118].

Santos et al. ont mené une étude rétrospective de 8 ans pour évaluer l'efficacité de la Ciclosporine injectable relayée par la voie orale chez 21 patients pour une période de 8,4 mois, le taux de bonne réponse a été marqué chez 16 patients (76%), pour une moyenne de 9 jours [119].

Simon et al. ont conduit une étude randomisée contrôlée en double aveugle au cours de laquelle la Ciclosporine (4 mg/kg/jour) ou un placebo ont été administrés en perfusion continue à 20 patients en poussée sévère de rectocolite hémorragique chez qui l'état clinique ne s'était pas amélioré après au moins 7 jours de corticoïdes intraveineux. 82% traités par Ciclosporine ont

eu une réponse dans un délai moyen de 7 jours comparé à 0 % ayant reçu le placebo ($p < 0,001$) [120].

Message et al. ont montré l'efficacité et la tolérance de la CsA dans la RCH corticorésistante sévère avec un taux de succès de 76,9% dans un délai moyen de 5,7 jours [121].

Pour Garcia-Lopez et al. le taux de réponse global, était de 71,4 % (IC 95%, de 0,67 à 0,75), ce qui signifie en nombre réel : éviter la colectomie à 351 des 491 patients de l'étude [122].

Dans une série récente de Nobuyuki et al. le taux de réussite de la CsA était de 65,5 % chez les malades atteints de RCH corticorésistante [123].

Dans l'étude de Cheifetz et al. le taux d'efficacité de la CsA était de 85 %, avec un taux de colectomie à long terme de 39 % à 1 an, 42 % à 2 ans, 46 % à 5 ans [124].

Dans la série de weber et al. la rémission a été obtenue dans 75% des cas après une durée moyenne de 13 jours. Et après une durée médiane de 8 mois de suivi, 74% étaient colectomisés [125].

Certaines équipes proposent d'emblée un traitement oral par microémulsion de Ciclosporine, à raison d'une dose initiale de 2 mg/kg par 12 heures et l'objectif d'un taux circulant résiduel autour de 100 ng/ml et d'un pic (2 heures après la prise) voisin de 600 ng/ml [125].

Dans une étude menée à ce propos par une équipe française à besançon ils ont utilisé Neoral® au lieu de la cyclosporine IV puisque plusieurs études [116, 125-128] ont suggéré que les deux formes ont une efficacité similaire. La dose initiale Neoral® variait entre 5 mg/kg/24h [128], et 7,5 mg/kg/24h [127]. Les taux de réponse étaient similaires.

La Ciclosporine orale pourrait être une option intéressante chez les patients avec colite aigue grave ne répondant pas aux corticoïdes, en particulier ceux qui ont une difficulté à avoir la

voie veineuse, et pour éviter le risque d'un cathéter veineux central. La toxicité du système nerveux central a été décrite avec la Ciclosporine intraveineuse [129].

De plus, un récent rapport de l'Oxford group [126] suggère que la Ciclosporine orale était plus efficace que la Ciclosporine par voie intraveineuse.

P. de saussure et al. ont inclu 16 patients, une bonne réponse clinique a été observée chez 88%. Ce résultat est similaire à celui obtenu avec la Ciclosporine intraveineuse [116].

Cependant, aucun essai comparatif randomisé n'a soutenu ce point de vue.

Les principaux arguments en faveur du traitement par la Ciclosporine sont [25] :

- Son efficacité remarquable et rapide.
- Les chances de maintenir une rémission par Azathioprine ou 6 Mercaptopurine (particulièrement en cas de forme récente de RCH chez des malades non encore traités par ces médicaments).
- Le risque de résultats fonctionnels médiocres après chirurgie.
- La nécessité de faire l'anastomose iléo-anale en 2 ou 3 temps.
- Le refus de la chirurgie par le malade.

Dans notre étude, 11 patients étaient inclus, nous avons obtenu un taux de réussite chez 9 patients (82%), la durée médiane de réponse était de 5,9 jours.

Quant aux 2 patients non répondeurs, une colectomie avec double stomie était imposée, vu l'indisponibilité d'autre alternative thérapeutique.

a.2. Utilisation pratique :

La Ciclosporine existe sous forme

- intraveineuse (Sandimmun®)
- microémulsion orale (le Neoral®).

Classiquement la Ciclosporine (Sandimmun®) s'administre par voie intraveineuse continue à la dose de 2 mg/kg/j, avec l'objectif d'une Ciclosporinémie efficace entre 150 et 250 ng/ml [130,131].

Certaines équipes proposent d'emblée un traitement oral par microémulsion de Ciclosporine (Néoral®), à raison d'une dose initiale de 2 mg/kg par 12 heures et l'objectif d'un taux circulant résiduel autour de 100 ng/ml et d'un pic (2 heures après la prise) voisin de 600 ng/ml [125].

La Ciclosporine doit être débutée à la dose de 2 mg/kg/j par voie IV pendant 8 jours [130]. En cas de difficultés d'abord veineux, l'utilisation du Neoral® est recommandée (AP). Depuis l'étude prospective de Travis et al. [32], il est conseillé de débiter le traitement par la Ciclosporine dès le 4^{ème} jour en l'absence de réponse au traitement initial médical intensif de première ligne [25].

Dans un essai récent on a comparé la Ciclosporine par voie intraveineuse : 2 et 4 mg/kg, 85% des patients ont répondu dans les deux groupes après une médiane de 4 jours. Le taux de colectomie à court terme était de 13% dans le groupe recevant 4mg/kg et de 9% dans l'autre groupe [130,132].

Avant de commencer le traitement par la CsA, certains dosages sont indispensables [20] :

- Créatininémie.
- Cholestérolémie >80 mg/dl.
- Magnésémie > 1.5 mg/dl.
- Test de grossesse.

En raison du risque élevé d'infection opportuniste à *Pneumocystis jiroveci*, la chimioprophylaxie est recommandée chez les patients sous traitement immunosuppresseur.

Les régimes possibles sont la Triméthoprime / Sulfaméthoxazole 160/800 mg deux fois par semaine ou en cas d'intolérance à ceux ci, l'inhalation de 300 mg de pentamidine une fois par mois [133].

La corticothérapie par voie orale est maintenue à posologie stable en parallèle jusqu'à l'obtention de la réponse.

En pratique, une fois la rémission obtenue avec la Ciclosporine intraveineuse, un relais par Ciclosporine orale est prescrit pour une durée de trois mois et débuté en même temps que l'Azathioprine.

En outre, la toxicité à long terme de la Ciclosporine, en particulier rénale, ne permet pas de la poursuivre au-delà de trois à quatre mois. La Ciclosporine doit en fait être utilisée comme un traitement d'attaque dans l'attente de l'efficacité du traitement immunosuppresseur par Azathioprine/6 Mercaptopurine [89,134], afin de passer le cap aigu et d'éviter la colectomie en urgence.

En cas d'amélioration clinique, l'AZA à 2 jusqu'à 2,5 mg/kg ou le 6 MP à 1 jusqu'à 1,5 mg/kg devraient être lancés avant la sortie et la Ciclosporine par voie orale doit être poursuivie pendant au moins trois mois [135]. Si pas d'amélioration dans les 5–7 jours, l'infliximab peut être mis en route ou une colectomie doit être effectuée.

Comme alternative à la Ciclosporine, l'Infliximab peut être démarré à 5 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6 [136–138]. Si aucun signe clinique d'amélioration ne survient dans les 7–10 jours, la chirurgie doit être considérée. En cas d'amélioration, l'Infliximab devrait être poursuivi à 5 mg/kg toutes les 8 semaines.

Les patients qui ont une poussée sévère sous AZA/6MP ne répondent pas souvent à la Ciclosporine [139,140]. Dans ce cas l'Infliximab doit être commencé à 5 mg/kg/semaine pendant trois semaines, puis toutes les 8 semaines si une amélioration se produit.

En cas d'échec, la chirurgie doit être de mise. Le Tacrolimus peut être aussi une alternative thérapeutique pour certains auteurs [45, 141–143]. A noter que ni la Ciclosporine ni le Tacrolimus ne sont indiqués comme traitement d'entretien.

La réponse est généralement évaluée par le score de Lichtiger. Environ 3 malades sur 4 répondent à court terme ; la réponse (définie par une diminution d'au moins 3 points du score de Lichtiger et un score inférieur à 10) est obtenue après une médiane de 3 jours.

On ne prolonge pas le traitement au-delà de 7 jours chez les non répondeurs.

Environ 40% des malades répondent à long terme à la Ciclosporine.

La surveillance de la tension artérielle, la numération formule sanguine, la créatinine, la kaliémie, la magnésémie, la cholestérolémie et des tests hépatiques est systématique [48].

Le suivi ambulatoire d'un malade traité par Ciclosporine est hebdomadaire le premier mois puis bimensuel, jusqu'à l'arrêt du traitement [144].

a.3. Effets indésirables :

La toxicité de la Ciclosporine est élevée.

De nombreux effets secondaires ont été observés avec la Ciclosporine par voie intraveineuse, le plus grave était l'insuffisance rénale et les infections opportunistes, notamment l'infection à *Pneumocystis carinii* [116].

La Ciclosporine intraveineuse entraîne une neurotoxicité sévère plus tôt que la forme orale, ainsi que les réactions anaphylactiques [130].

L'utilisation de la Ciclosporine par voie orale plutôt que par voie intraveineuse peut réduire ce risque. Dans la série de Weber et al. un patient qui n'a pas répondu à la Ciclosporine est décédé, deux patients avaient une infection systémique à CMV [125].

Navazo et al. ont inclus onze patients, 9 patients ont présenté une réponse favorable dans un délai moyen de 3,6 jours, soit 81,8% des cas. Le premier répondeur a développé un mégacôlon le 11ème jour et un autre n'a pas répondu; un traitement chirurgical a été réalisé dans les deux cas. Les neuf autres patients, suivis pendant une période moyenne de 14,6 mois (2–36 mois) ont présenté les effets secondaires les plus fréquents ; tremblements des mains avec une hypomagnésémie, augmentation légère de la créatinine et l'hirsutisme. Nul n'avait besoin d'arrêter le traitement, mais la dose a été réduite dans les trois cas [127].

La réactivation d'une infection à cytomégalo virus est fréquente au cours des poussées aiguës de rectocolite hémorragique, surtout chez les patients qui ne répondent pas aux corticostéroïdes intraveineux. Habituellement, la réactivation du CMV n'entraîne pas de complications et se résout spontanément avec l'amélioration de l'épisode aiguë de la RCH et l'arrêt de l'immunosuppression [145].

Cependant, la réactivation du CMV dans la RCH sévère peut être grave. Les facteurs de risque d'infection à CMV chez les patients atteints de RCH sont les suivants : poussée aiguë, l'absence de réponse aux corticostéroïdes, l'utilisation d'agents immunosuppresseurs, en particulier la Ciclosporine [145].

Dans l'étude précitée ils proposent une surveillance par PCR chez ces patients. Ceux sans signes cliniques ou biologiques avec de faibles niveaux de CMV n'auront besoin d'aucun traitement antiviral.

Ceux qui ont une infection à CMV manifeste auront besoin d'un traitement antiviral (ganciclovir IV) et une réduction de la dose des corticoïdes et de la Ciclosporine.

Chez les patients ayant des valeurs élevées de CMV PCR sans infection systémique manifeste, ils proposent de réduire la dose des stéroïdes et de la Ciclosporine [145].

Dans notre série, 5 malades avaient une sérologie CMV positive ayant nécessité un traitement antiviral par Ganciclovir par voie IV avant la mise en route du traitement immunosupresseur.

Ces malades étaient tous en échec au traitement de première intention.

Près de la moitié des patients ont des effets indésirables mineurs: paresthésies, hypertension, hypomagnésémie, hypertrichose, céphalées, élévation des ALAT, hypertrophie gingivale, hyperkaliémie.

Dans notre série les effets secondaires présents chez 45% des malades, étaient principalement des fourmillements, légère hypomagnésémie, hypocholestérolémie, corrigées par supplémentation, avec maintien de la Ciclosporine orale pendant 3mois. Ce qui rejoint les résultats de la plupart des séries.

18 % des malades ont une toxicité majeure [146] :

- Insuffisance rénale.
- Infection sévère (6,3 %).
- Convulsions.
- Anaphylaxie.

Les principaux effets indésirables graves sont les suivants : décès (1,8% des cas), néphrotoxicité (5,4% des cas), convulsions (3,6% des cas), anaphylaxie (0,9% des cas), infections sévères (6,3% des cas) [48,147].

Dans notre série, aucun EI grave n'a été observé.

A long terme, le taux de mortalité est d'environ 3%, peu différent de celui des séries de colites aiguës graves antérieures à la Ciclosporine [147].

Les décès sont, le plus souvent, dus à des infections opportunistes en particulier la pneumocystose [147].

La Ciclosporine ne semble pas aggraver les suites des colectomies [148], à condition de respecter certaines règles :

- La Ciclosporine n'est pas indiquée chez les malades ayant une RCH compliquée.
- En l'absence d'une réponse franche, le patient est colectomisé au bout de 3 à 7 jours de Ciclosporine.
- L'intervention en urgence est toujours une colectomie subtotal avec double stomie.

a.4. Facteurs prédictifs d'échec :

Les patients ayant une RCH grave et/ou corticorésistante ne sont pas de bons candidats au traitement par Ciclosporine.

Les plus graves ne peuvent attendre le délai d'action de ce médicament.

Plusieurs études rétrospectives ont tenté d'identifier des facteurs prédictifs d'échec de la Ciclosporine.

Les facteurs de mauvais pronostic étaient, selon les auteurs :

- une température supérieure à 37°C
- une tachycardie supérieure à 90/min
- une CRP > 45 mg/L
- la présence de lésions sévères en coloscopie [47].
- un taux élevé de polynucléaires neutrophiles [149].
- un index de Ho supérieur à 5 (Annexe III, tableau VII) [150].

Très rares sont les travaux qui ont pris en compte les lésions de la RCH grave [35]. La présence de lésions endoscopiques sévères est associée à un risque augmenté de colectomie [115]. Dans une étude comparant la Ciclosporine à la corticothérapie IV, l'amélioration endoscopique observée dans les 2 groupes après une semaine de traitement était à la limite du seuil de significativité, les scores de sévérité endoscopique diminuaient de 2,3 à 0,2 dans le groupe Ciclosporine ($P = 0,06$) et de 2,5 à 2,0 ($P = 0,07$) dans le groupe corticoïdes [36]. Il n'y avait pas d'amélioration du score histologique.

Ces résultats suggèrent qu'un délai supérieur à une semaine est nécessaire pour pouvoir mesurer par l'endoscopie la réponse au traitement médical des CAG.

En pratique, une coloscopie de contrôle doit être discutée au cas par cas, principalement en l'absence de rémission clinique (AP).

À distance de l'épisode aigu, les performances de la Ciclosporine sont plus décevantes : le taux de malades colectomisés dans les 12 mois après l'introduction de la Ciclosporine varie entre 36 et 69% selon les séries [88].

À plus long terme, dans une série belge de 118 patients répondeurs à la Ciclosporine intraveineuse, le taux de colectomie à sept ans atteignait 88% [139].

La Ciclosporine a prouvé son efficacité à court terme dans 50 % à 80 % des patients la recevant [126,133].

Cependant, les études sur les résultats à long terme indiquent que 58% à 88% de ces patients ont subi une colectomie dans les 7 années suivantes [126,139].

Dans la même étude précitée de Nobuyuki et al ; ils ont prouvé que la CsA peut prévenir à court terme la colectomie chez ces patients. Cet avantage semble être limité à long terme. Dans cette étude japonaise, 40% des répondeurs à la CsA ont subi une colectomie dans les 34 mois suivant le début du traitement immunosuppresseur.

Le seul facteur montrant une importante efficacité de la Ciclosporine à long terme était le traitement d'entretien par l'AZA ($P=0,0014$). En effet, tous les patients japonais qui ont reçu l'AZA en post CsA n'ont pas été colectomisés au long cours [123].

De même, pour Walch et al. seuls 29,7% des patients ont été colectomisés après une moyenne de 65 mois de suivi. Durant 18 mois de suivi, seuls 12,5% des patients naïfs de thiopurines recevant un traitement d'entretien après la CsA intraveineuse ont subi une colectomie [132].

En effet, un traitement concomitant par les thiopurines était le seul facteur prédictif d'une réduction du risque de colectomie [151].

Sharkey et al. défendent l'efficacité et la tolérance de la CsA par voie orale en continuité avec le traitement par Azathioprine, puisque dans sa série la colectomie a été évitée chez 84 % des répondeurs à la CsA [152].

Le taux de colectomie était plus élevé chez les malades résistants à l'azathioprine avant la prescription de la Ciclosporine que chez les naïfs d'azathioprine (59% vs 31% respectivement).

Ces résultats montrent que la Ciclosporine est peu efficace à long terme chez les malades qui ont une poussée sous Azathioprine. La Ciclosporine n'est donc pas envisageable chez des malades intolérants ou en échec avec l'Azathioprine.

Il faut noter que les performances de l'Azathioprine/6 Mercaptopurine dans le traitement d'entretien des malades ayant eu une poussée sévère et corticorésistante de RCH sont moins bonnes qu'en cas de RCH chronique active [153].

b. Biothérapie :

Depuis 1999 l'utilisation des anticorps monoclonaux est possible en pratique clinique, avec la première AMM de l'IFX en 1999, puis celle de l'ADA en 2007.

Ces indications ont eu des conséquences importantes notamment d'obtenir une rémission complète et prolongée chez des patients atteints d'une maladie active ayant résisté au traitement médical conventionnel (corticoïdes, IS).

Le Tumor Necrosis Factor est une cytokine pro inflammatoire jouant un rôle clé dans la pathogénie des MICI. Au début des années 1990, le développement des biothérapies ou (thérapies biologiques ciblées), au premier rang desquelles figurent les molécules anti TNF, a

révolutionné la prise en charge des malades atteints de MICI ayant résisté au traitement médical standard (corticoïdes, immunosuppresseurs).

Le premier patient souffrant d'une MC traité par anti TNF (Infliximab) le fut en 1995, il a depuis été démontré que les anti-TNF diminuaient le recours à la chirurgie, réduisaient le nombre d'hospitalisation, permettait un sevrage des corticoïdes, et une cicatrisation muqueuse endoscopique, et amélioraient la qualité de vie des malades et permettaient le maintien de la rémission. Il semblerait que les anti- TNF pourraient lorsqu'ils sont donnés précocement modifier l'histoire naturelle des MICI.

Trois anti-TNF se sont révélés efficaces dans la MC luminale résistante au traitement médical conventionnel : Infliximab, Adalimumab, Certolizumab pegol [154].

Ces anti-TNF alpha ont fait l'objet de plusieurs études cliniques de par le monde afin de préciser leur tolérance, leur efficacité et leur place dans la stratégie thérapeutique.

Les mécanismes à l'origine de l'action anti inflammatoire du TNF restent encore mal connus et sont multiples impliquant les phénomènes d'apoptose.

Au cours de la MC, il existe une diminution de l'apoptose de certains lymphocytes T présents dans la lamina propria et responsables de mécanismes inflammatoires. L'effet pro apoptotique semble être corrélé à l'efficacité et aux risques des différents anti-TNF [155].

b.1. Infliximab :

L'Infliximab est un anticorps monoclonal type IgG1, chimérique, humanisé à 75% et d'origine murine à 25%, neutralisant le TNF circulant et transmembranaire. Il fixe le complément entraînant une cytotoxicité anticorps dépendante et induit l'apoptose de lymphocytes activés par la lamina propria [156-158].

L'Infliximab (Remicade) a été le premier anti-TNF ayant été utilisé dans le traitement des MICI. Il a l'AMM dans la MC luminale active, sévère, fistulisée chez les patients n'ayant pas répondu à un traitement médical standard ou chez lesquels ce traitement est contre indiqué ou mal toléré (AMM août 1999 en traitement d'attaque et depuis 2003 en traitement d'entretien) [158, 159], et au cours de la RCH active modérée à sévère résistante à un traitement

conventionnel par corticoïdes ou IS (l'AMM en février 2006) [160], il est également administré au cours de la MC pédiatrique et MICI à MED sévères (articulaires).

Cette molécule peut être utilisée en traitement de seconde ligne, à la place de la Ciclosporine.

b.1.1. Efficacité :

L'Infliximab constitue une alternative à la Ciclosporine. Il a fait l'objet d'un seul essai randomisé contre placebo, au cours de la poussée sévère et corticorésistante de la RCH [34]. Cet essai scandinave a démontré qu'une injection unique d'infliximab, à la dose de 4 à 5 mg/kg, permettait de réduire significativement le taux de colectomie au 30^{ème} jour par rapport au placebo (29% sous Infliximab et 67% sous placebo ; $p=0,017$), sans surcroît d'effets indésirables [34].

Dans une méta-analyse incluant huit études [160–166], il a été démontré que les anti-TNF alpha ont un bénéfice par rapport au placebo quant à la rémission clinique ($p=0,00001$), la cicatrisation endoscopique ($p=0,00001$) et la diminution du taux de colectomie ($p=0,03$). Aucune différence n'a été trouvée concernant les effets secondaires graves ($p=0,05$) [167].

L'Infliximab a montré son efficacité, en traitement d'induction et d'entretien, dans la RCH moyenne à sévère, réfractaire au traitement conventionnel dans deux essais multicentriques de phase III, randomisés, en double aveugle contre placebo (ACT 1 et 2) [160].

Bien que les effectifs de cet essai soient faibles, il faut souligner que, dans le sous-groupe des 28 malades les plus graves, l'Infliximab ne faisait pas mieux que le placebo : 47 et 69% de colectomie dans les trois mois, respectivement.

Enfin, le taux de colectomie à 24 mois restait significativement plus bas dans le groupe ayant reçu initialement l'infliximab ($p=0,008$) alors que ce traitement n'était pas poursuivi et que l'Azathioprine en entretien n'était pas systématique (42% dans le groupe Infliximab et 76% dans le groupe placebo) [16].

De la même manière, il a été observé dans une série prospective canadienne que l'efficacité de l'infliximab était moindre au cours des poussées sévères de RCH comparativement aux poussées modérées [168].

Kohn et al. ont trouvé 77% de répondeurs avec une seule perfusion d'infliximab 5 mg/kg, répétée dans quelques cas une deuxième fois, évitant ainsi la colectomie.

Chez les patients naïfs d'immunosuppresseurs, un traitement par Infliximab en « bridge », dans l'attente du maintien de la rémission par l'Azathioprine seul, peut être discuté [169].

Sjoberg et al. [170] dans sa série de 211 malades hospitalisés pour RCH sévère ou réfractaire aux corticoïdes, affirment que l'IFX est efficace à court et long terme, la rémission clinique a été obtenue chez 50% des cas à 3 mois et 54% à 12 mois, le taux de colectomie dans les 14 jours suivant le début du traitement était de 19%.

Manosa et al. [171] ont rapporté que 6 des 16 patients recevant l'IFX après la CsA (38 %) ont subi une colectomie après une durée médiane de suivi de 195 jours, tandis que dans une cohorte similaire, Chaparro et al. [172] rapportent que 29% ont eu une colectomie à 1 an.

Maser et al. [173] dans une étude rétrospective de 19 patients atteints de RCH réfractaire aux stéroïdes, traités par la CsA ou IFX. A un an, 42% des patients ont été colectomisés; la rémission a été obtenue chez 40% et 33% des cas dans le groupe traité par l'IFX et CsA respectivement et ceci sans différence statistique entre les deux.

Le blanc et al. [174] ont publié une étude rétrospective de 86 patients dont 48 (56%) d'entre eux ont eu une colectomie à un an, malgré la thérapie de sauvetage séquentielle.

Le suivi à long terme jusqu'à 3 ans des patients traités par infliximab est disponible.

Deux études avec un taux de colectomie d'environ 25% à 1 an [175, 176]. Dans une autre étude suédoise, le taux de colectomie à 3 ans était de 50% par rapport au placebo (76%) [16].

Dans le cadre de la MC, le groupe d'étude cA2 a permis chez 108 patients ayant une MC modérée à sévère, résistante aux IS, une rémission clinique de 33%, à S4 d'une perfusion unique d'IFX versus 4% dans le groupe placebo ($p < 0,001$) [177].

Chez 573 patients ayant répondu à un traitement d'induction par IFX, l'essai ACCENT 1 a comparé un traitement d'entretien par IFX toutes les 8 semaines versus placebo. L'IFX permet d'obtenir 35% de rémission clinique à 1 an vs 15% dans le groupe placebo ($OR = 2,7$) [158].

Dans l'étude de Present et al. un traitement d'induction par IFX (S 0, 2, 6) a été prescrit chez 94 patients ayant une MC active fistulisée ne répondant pas au traitement conventionnel bien conduit. Il permet une fermeture des fistules dans 55% des cas versus 13% dans le groupe placebo ($p = 0,001$) [178].

Même si l'IFX est efficace dans le traitement des fistules péri-anales avec 55% de fermeture complète dans l'étude Present, son efficacité semble moindre au cours du suivi [179]. Ainsi à S 54 dans l'étude ACCENT II, les auteurs rapportent 36% de cicatrisation de fistules.

Ainsi devant la récurrence fréquente des fistules à 3 mois du traitement d'induction, un traitement d'entretien par IFX toutes les 8 semaines a été proposé chez les patients ayant obtenu une réponse au traitement d'attaque dans l'étude ACCENT II. Il permet d'obtenir moins de rechute, 42% en comparaison au placebo 62% à S 54 ($p = 0,001$) [178].

b.1.2. Utilisation pratique :

Avant toute prescription d'anti-TNF alpha, il est indispensable d'éliminer les contre indications qui sont :

- Infection sévère.
- Tuberculose latente non traitée.
- Affection démyélinisante préexistante.
- Insuffisance cardiaque congestive.
- Néoplasie en cours ou récente (<5ans).
- Grossesse en cours.

Un point particulier est la recherche d'une tuberculose latente dans cette situation d'urgence. L'interrogatoire, la radiographie de thorax, l'intradermo-réaction à la tuberculine (et pour certains, le quantiféron) sont effectués dès l'admission du patient. Il n'y a pas de recommandation claire chez les malades qui ont une tuberculose latente et qui sont candidats à un traitement par Infliximab. La Ciclosporine est, dans cette situation, une alternative raisonnable [4].

En outre, il faut réaliser :

- NFS, bilan hépatique, ionogramme sanguin, bêta HCG, BU+/- ECBU.
- Sérologies HVB, HVC, HIV.
- AAN +/- anti DNA.
- Consultation gynécologie (frottis +/- vaccination HPV).
- Consultation dermatologie si naevi.

Nous utilisons l'Infliximab dans la RCH selon les modalités définies dans les essais ACT I et II : traitement d'induction puis un traitement d'entretien d'emblée.

Un schéma d'induction par trois injections de 5 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6 semble induire un meilleur taux de réponse qu'une seule perfusion de sauvetage [137]. Il n'y a aucune donnée quant à l'efficacité d'une dose plus importante d'Infliximab au cours de la poussée sévère.

En l'état actuel des connaissances, une escalade thérapeutique progressive reste la référence, même si l'avenir plaide probablement vers un traitement « à la carte » ; la stratégie « top-down » pourrait alors être réservée à un groupe sélectionné de malades avec des facteurs pronostiques évolutifs péjoratifs tels qu'un âge inférieur à 40 ans, une atteinte ano-périnéale ou un recours à la corticothérapie dès la première poussée, comme suggéré récemment par l'étude de Beaugerie et al [180]. Une atteinte étendue du grêle, une atteinte rectale sévère, une atteinte du tractus digestif supérieur ou la présence de fistules ano-périnéales sont d'autres situations cliniques dans lesquelles un traitement anti TNF est habituellement indiqué d'emblée.

Dans une série marocaine [181], ils ont opté pour la stratégie « step-up » pour la majorité des malades (80 %). En cas d'échec, 3 options thérapeutiques sont actuellement envisageables : augmenter la posologie de l'anti TNF, réduire l'intervalle entre les injections ou changer d'anti TNF. En général, il est conseillé de commencer par augmenter la dose de l'anti TNF et/ou de réduire l'intervalle entre les injections plutôt que de changer d'anti TNF [182] et ce d'autant que seuls 2 anti-TNF (IFX, ADA) sont disponibles, alors qu'il faut le plus souvent changer d'anti-TNF en cas d'intolérance avérée. Dans cette étude précitée, l'optimisation du traitement par anti-TNF a permis de rattraper 20% (n=4/20) des patients en réponse partielle ou en échappement thérapeutique.

En 2015, ce sujet a été abordé par Gibson et al. [183] qui ont mené une étude visant à comparer les résultats de deux régimes d'IFX chez 50 patients atteints de RCH sévère.

Le premier schéma étant le standard : 5mg/kg à S0, S2, S6 puis une injection toute les 8 semaines, un deuxième schéma a été adopté dans lequel 15 patients ont reçu les 3 injections d'induction (5 mg/kg) au cours d'une période beaucoup plus courte (24 jours en moyenne) en fonction de la réponse clinique (l'aggravation des symptômes, les marqueurs de l'inflammation), suivi d'une injection toute les 8 semaines. Le taux de colectomie à court terme était significativement plus faible avec le schéma accéléré (6,7%) qu'avec le schéma standard (40%).

Ceci fut expliqué par la pharmacocinétique de l'IFX. En effet ce dernier est catabolisé par protéolyse dans le SRE [184] et sa clairance est d'autant plus accélérée que la CRP est élevée et l'albumine est basse, telle est la situation en cas de poussée sévère de RCH [185]. Une excrétion accrue d'Ig G due à l'inflammation colique peut être aussi incriminée [186].

Comme pour la corticothérapie intraveineuse, l'efficacité du traitement de deuxième ligne, que ce soit la ciclosporine ou l'infliximab, est jugée par l'évolution du score de Lichtiger à court terme, dans un délai d'une semaine maximum.

b.1.3. Complications :

Des complications graves, le plus souvent de nature infectieuse, ont été observées sous Infliximab. Deux cas de décès ont été rapportés, suite à une légionellose et à une septicémie à

bacille Gram négatif [137, 138]. En outre, plusieurs infections graves ont également été signalées (tuberculose, infections à levures, à Herpès simplex virus ou à varicelle-zona virus).

Le risque infectieux sous infliximab est sans doute accru au cours de la CAG, du fait, d'une part, du mauvais état général des malades, et d'autre part, de la multiplicité des traitements immunomodulateurs associés.

En conséquence, comme pour la Ciclosporine, une prévention primaire de la pneumocystose est recommandée par le consensus ECCO sur les infections opportunistes quand l'Infliximab est associé à deux autres immunomodulateurs, tels que les corticoïdes et l'Azathioprine [82].

La décision de poursuivre le traitement médical séquentiel doit prendre en compte les risques de retarder une intervention chirurgicale et le risque infectieux due à la double immunosuppression [187].

Maser et al. [173] ont rapporté la survenue de 3 (16%) infections graves dont un décès par septicémie à germe gram négatif.

Leblanc et al. [174] ont indiqué que 9 malades (10,5%) ont eu des complications infectieuses graves ainsi qu'un décès dû à une embolie pulmonaire post colectomie, peut être liée à une intervention chirurgicale retardée.

Chaparro et al. [172] ont également signalé un taux d'effets indésirables infectieux de 8,4 %, dont 1 décès dû à une pneumonie nosocomiale après colectomie.

Les 3 anti-TNF semblent avoir le même profil de tolérance. Récemment, une méta-analyse a repris les données des 21 essais randomisés contrôlés contre placebo, qui ont inclus au total 5356 malades et qui ont évalué l'efficacité et la tolérance des anti-TNF au cours de la MC [188].

Il n'existerait pas de sur-risque de cancers solides, de lymphomes, d'infections sévères (3,4% selon les études) ni de décès chez les patients sous anti-TNF par rapport à ceux ayant reçu un placebo.

Le risque d'infections opportunistes semble être augmenté avec le nombre d'immunosuppresseurs prescrits qui doit être pris en compte dans la prise en charge de ces patients.

De même et dans une méta-analyse [189], on a trouvé que l'utilisation d'anti-TNF avec d'autres immunosuppresseurs augmenterait le risque de LMNH chez les malades atteints de MC active ou sévère.

b.1.4. Facteurs prédictifs d'échec [190] :

L'exposition préalable aux thiopurines ne semble pas influencer la réponse des patients traités par Infliximab [34]. D'autres facteurs peuvent affecter les résultats du traitement et sont [191] :

- L'augmentation de la CRP (>20 mg/L).
- L'utilisation concomitante des stéroïdes.
- La durée de la maladie ≤ 3 ans.
- Score de Mayo ≥ 10 (Annexe III, tableau VIII).

L'analyse multivariée de Gibson et al. a montré que les facteurs indépendamment associés à une thérapie d'induction réussie étaient [186]:

- L'albuminémie.
- Date du début du traitement ($P = 0,003$)
- Le schéma de dosage accéléré ($P = 0,03$).

Dans un essai multicentrique contrôlé randomisé (ACCENT I) [192], le niveau de la CRP a été considéré comme facteur prédictif de la réponse et du maintien de la rémission sous IFX chez les malades atteints de MC, en effet une CRP de base élevée et sa normalisation à S 14 du traitement par l'IFX était associé à un taux élevé de rémission jusqu'à un an.

L'échec primaire a été défini dans l'étude de Schnitzler et al. comme étant l'absence de réponse clinique après les deux premières injections d'IFX [193].

L'échec primaire se produit dans environ un tiers des patients [194,195]. A noter que dans la cohorte de Melchior et al; les échecs primaires, sont rapportés dans 15.6% des patients sous ADA et dans 13% des patients sous IFX [196].

La perte de réponse secondaire peut survenir à n'importe quel moment du traitement après avoir eu initialement une réponse primaire. D'autre part, les définitions de succès et d'échec ne sont pas toujours les mêmes entre les études rétrospectives et prospectives, les critères sont plus stricts dans les études prospectives, souvent basés sur un score d'activité de la maladie non utilisé en pratique clinique courante [197].

Pour l'IFX, un risque annuel de perte de réponse de 13% a été rapporté [198], pour l'ADA, ce risque varie entre 10 et 24% [199,200].

Concernant les patients porteurs d'une MC, on note aussi une plus grande proportion de patients fumeurs dans la cohorte de Schnitzler (47.8% vs 36% dans celle de Melchior) qui est un des critères prédictifs d'évolution défavorable (recours aux IS, chirurgie..). De même une plus grande proportion féminine (61% vs 56%) est décrite dans sa population. Le sexe féminin n'est pas rapporté dans la littérature comme facteur pronostic établi dans la MC. Cependant dans cette analyse le sexe féminin est retrouvé comme facteur prédictif d'échec du traitement anti-TNF. Ces trois facteurs (type de MCI, tabagisme et genre) peuvent probablement expliquer cette différence d'efficacité.

En outre, pour Melchior et al. la principale cause d'échec était le recours à une intervention chirurgicale sous anti-TNF (53%), cet échec n'y était rapporté que chez 27.1% des cas.

Dans d'autres études, plusieurs facteurs ont été incriminés dans la perte de réponse primaire dont surtout :

- La durée de la maladie (> 2 ans) avant la mise en route du traitement par IFX.
- Atteinte grêlique étendue dans la MC.
- Le tabagisme.
- La CRP normale au début du traitement [201,202].

Le polymorphisme dans les gènes liés à l'apoptose, tels que FAS-L et Caspase 9, ainsi que le locus IBD5, ont également été associés à une augmentation du risque d'échec primaire dans la MC [202,203].

A titre d'exemple l'optimisation est bien plus efficace dans les MC lumineales (90% succès) que dans les MC fistulisées (efficace dans 57% des cas) [159] lorsque l'on majore les doses d'IFX à 10mg/kg/j. Le caractère sténosant est bien établi comme un facteur prédictif de récurrence dans la MC [204]. Il n'est donc pas étonnant que ces deux caractéristiques phénotypiques de la MC ressortent comme facteurs prédictifs d'échec, leur lien étant déjà bien établi.

Dans le cadre de la RCH, sont considérés comme facteurs de risque de non réponse [136] :

- L'âge avancé.
- PANCA + ASCA -.
- Patients non naïfs d'IFX.

L'association avec un immunosuppresseur est contestée, étant donné les résultats contradictoires des études SONIC et COMMIT.

L'AZA devrait, si possible, être administré de façon concomitante, ce qui diminuerait l'apparition des anticorps et améliorerait l'efficacité (comme rapporté dans l'étude SONIC)

Dans un essai contrôlé randomisé, un traitement concomitant par l'AZA a montré avoir un effet protecteur contre la perte de réponse [205].

De multiples études ont confirmé l'existence d'une corrélation entre la réponse clinique et la concentration d'anti-TNF dans le sérum [206–208]. En outre, cette corrélation était récemment établie non seulement pour la réponse clinique mais aussi pour la rémission endoscopique (cicatrisation muqueuse) et biologique [209,210].

Il existe une corrélation entre la formation des anticorps anti IFX (AAI) et la diminution de la concentration sérique de celui-ci et donc la perte de la réponse clinique [211].

Les anticorps anti IFX dirigés contre le fragment Fab de la molécule [212] interfèrent avec l'activité biologique en inhibant la liaison de l'anti-TNF alpha à la fois dans le sérum et sur la

membrane cellulaire, et en créant des complexes immuns qui sont éliminés par le système réticulo-endothélial [213,214].

Le taux des AAI varie selon certaines études entre 6% et 25% [168, 215,216], Baert et ses collègues ont démontré que l'incidence des AAI ne semble pas augmenter après la cinquième perfusion d'IFX. Dans l'étude ACCENT I, l'incidence cumulative des AAI semblait culminer à la semaine 54, dans l'étude prospective qu'a menée Ungar et al. les AAI apparaissent les 12 premiers mois suivant le traitement par IFX quoique une élévation transitoire de ceux-ci peut survenir à n'importe quel moment du traitement mais sans grande importance clinique, cette incidence est réduite par l'administration concomitante des IS [217].

Cependant, certaines études n'ont pas observé de corrélation significative entre les concentrations résiduelles d'IFX et l'activité de la MC, entre la positivité des AAI, la perte de la réponse clinique et l'aggravation endoscopique [168,215, 216, 218].

Ces écarts pourraient être expliqués par la grande diversité des techniques utilisées dans le dosage des concentrations et de l'IFX et des AAI, par l'insuffisance de la durée du suivi dans certaines études, et par le manque de consensus clair sur la valeur thérapeutique d'IFX dans le sérum pouvant assurer une rémission clinique optimale [219].

Certaines études proposent 3 µg/mL pour la MC [220]; 3-7 µg/mL [221] et 5-10 µg/mL [222] ont récemment été suggérés comme niveaux cibles pour la thérapie d'entretien pour la MC et la RCH.

Pour des concentrations minimales d'Infliximab $\leq 5,0$ mcg/mL, la recherche d'anticorps anti-infliximab est suggérée.

Pour des concentrations résiduelles d'infliximab > 5.0 mcg/mL, la présence d'AAI est peu probable ; les patients ayant une perte de la réponse à l'Infliximab peuvent bénéficier d'une augmentation de la dose ou un intervalle de perfusion plus court [223].

b.2. Autres biothérapies :

L'Adalimumab est un anticorps monoclonal 100% humain, il induit une cytotoxicité et une apoptose lymphocytaire. Bien qu'il soit à priori faiblement immunogène, l'apparition d'anticorps anti-ADA survient cependant chez 8,4% à 10% des patients [156].

L'ADA a obtenu l'AMM en 2007 uniquement dans la MC luminale active, sévère [224,225].

Pour l'ADA, un niveau sérique de 5,85 µg/mL a donné une sensibilité et spécificité optimales, et une meilleure valeur prédictive positive de la réponse clinique [226].

Le Certolizumab, non disponible encore au Maroc, correspond à un fragment Fab d'un anticorps monoclonal anti-TNF humanisé lié à une molécule de polyéthylène glycol permettant d'augmenter sa biodisponibilité et sa demi-vie [156].

L'Adalimumab et le Certolizumab sont administrés par voie sous cutanée toutes les 2 et 4 semaines respectivement. Pour l'adalimumab, on peut augmenter la fréquence des injections à une injection par semaine en cas de réponse sous optimale.

Infliximab, Adalimumab et Certolizumab ont été acceptés par la FDA aux Etats-Unis pour le traitement d'une MC modérée à sévère lorsqu'aucune réponse suffisante n'est observée avec les traitements standards.

L'infliximab s'utilise comme traitement de secours dans la RCH sévère réfractaire aux stéroïdes.

c. Ciclosporine ou Infliximab: que choisir ?

Bien que le recul soit encore limité et que le taux de colectomie à long terme après Infliximab pour CAG soit inconnu, l'Infliximab constitue une alternative à la Ciclosporine en traitement médical de deuxième ligne de la poussée sévère et cortico-résistante de la RCH [1].

En première intention, chez un malade corticorésistant, doit-on prescrire la Ciclosporine ou l'Infliximab ?

Le critère décisionnel principal est la possibilité d'un traitement d'entretien par l'Azathioprine.

Soit le malade est connu pour être en échec ou intolérant à l'Azathioprine, auquel cas un traitement en «bridge» par la Ciclosporine n'a pas de sens et il faut privilégier l'Infliximab (par trois perfusions d'induction puis en entretien), soit il s'agit d'un malade naïf pour l'Azathioprine et le choix reste ouvert : «bridge» Ciclosporine-Azathioprine, ou «bridge» Infliximab-Azathioprine ou Infliximab seul en induction puis en traitement d'entretien). C'est uniquement dans cette dernière situation que l'éventualité d'un traitement de troisième ligne peut être discutée.

La réponse à cette question a été rapportée par un essai randomisé du GETAID (Groupe d'étude thérapeutique des affections inflammatoires du tube digestif) comparant ces deux molécules en termes d'efficacité et de tolérance, chez des malades atteints d'une poussée sévère et corticorésistante de RCH (étude CYSIF).

Une étude menée entre Le premier Juin 2007 et le 31 Aout 2010 dans 27 centres européens : France, Espagne, Belgique, incluant 115 malades hospitalisés pour CAG réfractaire aux corticoïdes IV (Naïfs d'IS).

58 patients mis sous Ciclosporine (2mg/kg/j pendant une semaine), à J7 et si bonne réponse : relais par la CsA par voie orale pendant 03 mois (+ AZA)

57 patients mis sous Infliximab (5mg/kg), si bonne réponse 2 autres injections à J14, J42 puis en traitement d'entretien (+ AZA).

En terme de réponse à court terme, 60% et 54% d'échec a été rapporté dans les groupes traités par IFX et CsA respectivement soit une différence du risque absolu de 6% (IC 95% = 7 à 19 ; p = 0,52).

En termes de tolérance, 16% versus 25% ont eu des effets secondaires sévères à la CsA et l'IFX respectivement.

La présente étude ne montre pas de supériorité d'un traitement par rapport à l'autre, en effet Dans la pratique clinique, le choix du traitement doit être guidé par le médecin et l'expérience du centre [227].

Un avantage majeur de la CsA par rapport à l'Infliximab est sa demi-vie courte. Si elle se révèle inefficace, elle est éliminée en quelques heures, alors que l'IFX reste en circulation pendant des semaines.

Il est donc très intéressant de constater d'une part que les taux de colectomie à long terme étaient indépendants du traitement initialement administrés : 29% et 38% avec CsA versus 31% et 35% avec IFX, à 1 an et 5 ans respectivement, et d'autre part que la proportion de patients sans colectomie était significativement plus élevée dans le groupe IFX. A noter, 3 décès dans le groupe CsA (1 infarctus du myocarde, 1 adénocarcinome pancréatique, 1 cause indéterminée).

Dans une étude menée depuis 1994, une cohorte de 65 malades porteurs d'une RCH sévère réfractaire aux corticoïdes (35 dans le groupe Ciclosporine: 2mg/kg, 30 dans le groupe Infliximab : 5mg/kg) Le critère d'évaluation était le taux de colectomie à 03 mois, 12 mois et tout au long du suivi.

Le résultat : une efficacité similaire à court terme (éviter une colectomie dans le cadre de l'urgence), toutefois à long terme, le risque de colectomie était plus élevé dans le groupe de Ciclosporine [228].

Une autre étude rétrospective récente, a montré qu'il n'y a aucune différence entre l'Infliximab et la Ciclosporine par rapport à la prévention de la colectomie. Cependant, l'Infliximab avec l'Azathioprine peut être plus efficace que la Ciclosporine seule pour prévenir la colectomie [229].

L'emploi successif de la Ciclosporine puis de l'Infliximab (ou l'inverse) n'est pas validé. Une étude récente suggère que le traitement de troisième ligne est peu efficace (33 à 40% de rémission) et le taux de complications infectieuses sévères est de 10% (dont un sepsis mortel à E.Coli) presque deux fois plus élevé qu'avec l'une des deux molécules [230].

De même dans l'étude de Nelson et al. qui a comparé l'IFX et la CsA chez 2 groupes de patients ayant une poussée sévère de RCH résistante aux stéroïdes colectomisés, a montré qu'ils n'y a pas de différence entre les deux molécules en terme de complications post opératoires infectieuses et non infectieuses [231].

De plus la majorité des patients de notre étude ont été traités selon une stratégie dite «Step-up», qui consiste à une escalade progressive des traitements selon l'évolution alors que récemment la stratégie «Top-down» («taper fort» d'emblée et diminuer ensuite les traitements en cas de bonne réponse) [232]. En revanche chez les patients naïfs d'IS et de biothérapie comme dans l'étude SONIC les avantages de la bithérapie IS anti-TNF sont alors bien démontrés (meilleur taux de rémission).

d. Autres traitements :

Dans un essai randomisé au cours de la RCH, le Tacrolimus était équivalent au placebo dans le sous-groupe des malades corticorésistants [233].

De même, dans une autre étude japonaise 11 patients ayant une poussée modérée à sévère de RCH corticorésistante, ont été traité par le Tacrolimus ; inhibiteur de la calcineurine ; à la dose de 0,1 mg/kg/j par voie orale. Le taux de rémission clinique était de 72,7% à un mois et de 90% à 3 mois [234], le taux de rémission complète à 3 mois était de 72% dans une autre étude allemande [235].

Quant à l'administration à long terme du Tacrolimus chez les patients atteints de RCH réfractaire aux stéroïdes, il est efficace et bien toléré, bien que nous devrions garder à l'esprit que les effets indésirables graves, y compris les maladies infectieuses peuvent survenir pendant le traitement par le Tacrolimus [236].

En comparaison avec l'IFX, les deux avaient des effets similaires sur l'induction de la rémission chez les patients atteints de RCH sévère avec des taux de rémission de 63,6% et 71,4% respectivement.

Les thérapies séquentielles (TAC→IFX or IFX→TAC) pourraient sauver les patients atteints de RCH qui ont échoué au traitement initial par TAC ou IFX [237].

Quant à la MC, le tacrolimus représente une option thérapeutique efficace, lorsque les thérapies conventionnelles échouent. La bonne adhérence au traitement et la possibilité d'obtenir à la fois la rémission et le maintien de celle-ci encouragent son emploi dans une large série de patients [238].

Dans notre série, aucun malade n'a été mis sous Tacrolimus.

Le visilizumab (anticorps anti-CD3) a fait l'objet d'une étude ouverte de phase I dans la poussée sévère de RCH dont les résultats prometteurs [239] n'ont pas été confirmés et le développement de cette biothérapie a depuis été suspendu dans cette indication.

Les données concernant les aphérèses leucocytaires sont insuffisantes.

2.5. Traitement de troisième ligne :

La chirurgie doit être envisagée à chaque étape de la prise en charge de la CAG. En effet, c'est le recours précoce à la colectomie en urgence qui a permis d'améliorer la survie des malades. Dans le même sens, une grande étude américaine ayant inclus 7108 malades colectomisés a montré que plus la durée d'hospitalisation préopératoire était longue, plus la morbidité et la mortalité opératoire étaient élevées, et ce dès le 6ème jour d'hospitalisation [240].

C'est pourquoi, le consensus ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) [45] recommande que tous les patients atteints de poussée grave bénéficient d'une prise en charge médicochirurgicale.

Selon les conclusions du consensus ECCO pour la RCH, le traitement médical de troisième ligne n'est pas recommandé et ne peut être proposé que dans des centres référents et consiste alors à proposer l'infliximab après échec de la ciclosporine ou bien la séquence inverse (grade D selon le consensus ECCO sur la RCH—UEGW, Berlin 2006). En effet le traitement médical de sauvetage doit être proposé chez tout malade ne présentant pas un abdomen chirurgical ou une colectasie [241].

L'accumulation des traitements immunomodulateurs – emploi successif de la Ciclosporine puis de l'Infliximab (ou vice versa) chez des patients corticorésistants et candidats à un traitement d'entretien par Azathioprine – fait alors courir un risque infectieux majeur pour éviter la colectomie.

Nous disposons de deux séries rétrospectives ayant évalué les résultats d'un traitement médical de sauvetage en troisième ligne.

Parmi les 20 malades du Mount- Sinai Hospital (14 traités par Infliximab après échec de la Ciclosporine et six par la séquence inverse), les taux de rémission à court terme étaient faibles (36 et 33%, respectivement) et plusieurs complications graves ont été observées : un décès par septicémie à colibacille, une œsophagite herpétique et un ictère [174].

La série du GETAID, ayant recruté 86 malades traités en troisième ligne dans 16 centres, le plus souvent par Infliximab après échec de la Ciclosporine, confirme le bénéfice modeste de cette stratégie – seulement 40% des malades évitaient la colectomie dans l'année, et ce quelle que soit la séquence proposée – pour un risque élevé de complications (un décès, survenu chez un homme de 40 ans en postopératoire suite à une complication thromboembolique, et 17 infections sévères, dont deux colites à *Clostridium Difficile* et une à CMV) [175].

2.6. Traitement chirurgical :

a. Principe :

La chirurgie est indiquée en urgence avant tout traitement médical en cas de perforation, colectasie, syndrome toxique ou hémorragie abondante, de même en cas d'échec du traitement médical intensif.

Pour la maladie de Crohn, les indications de la chirurgie en urgence sont l'hémorragie, la perforation intestinale, l'obstruction intestinale et l'abcès, en outre de la résistance au traitement médical intensif. La principale option chirurgicale utilisée dans le cadre de l'urgence est la résection anastomose la plus limitée possible du segment du tube digestif atteint [242].

Dans notre série, nous avons eu recours à la chirurgie d'emblée chez 3 malades (2 cas de perforations, et un cas d'abcès de la fosse iliaque droite).

En dehors de complications, la chirurgie ne doit pas être envisagée comme le dernier recours en cas d'échec des traitements médicamenteux, mais bien comme une option thérapeutique se discutant à chaque étape de la prise en charge d'une poussée sévère de MICI.

Il s'agit du traitement qui a permis de réduire la mortalité de la CAG, à condition de ne pas être proposé trop tard [240]. Une étude américaine récente portant sur 7108 colectomies a confirmé ces données : la mortalité est significativement plus élevée chez les malades qui ont

une durée d'hospitalisation plus longue avant la chirurgie. Ainsi une étude d'Oxford a montré qu'il y a un risque accru de complications post opératoires si la chirurgie est retardée au-delà de huit jours après le traitement médicamenteux [243].

Il n'y a aucune indication à réaliser une colectomie segmentaire en cas de RCH du fait du risque majeur de poussée grave sur le côlon restant.

La colectomie subtotalaire avec iléostomie et sigmoïdostomie représente le premier temps opératoire de choix en cas de colite aiguë grave sur maladie inflammatoire [190].

Le choix des procédés opératoires est basé sur le principe de la colectomie totale, avec ou sans conservation rectale : « save the patient's life and not the colon » [244].

Le geste opératoire doit obéir à une règle de simplicité technique excluant les sutures en milieu septique, les gestes longs et compliqués chez des patients en état critique.

Les avantages de la colectomie subtotalaire sont nombreux : c'est une intervention rapide, relativement simple et sûre, réalisable par un chirurgien généraliste, qui permet de sevrer progressivement le patient de toute corticothérapie.

Le bas sigmoïde ne doit pas être laissé fermé dans l'abdomen car le risque de désunion est très important en raison d'une paroi friable, hémorragique et épaisse, d'une pullulation intraluminaire et d'une imprégnation cortisonique fréquente chez un patient dénutri et anémique.

Les conséquences d'une ouverture du moignon rectal dans la cavité péritonéale seraient désastreuses.

L'avantage d'apporter le segment colique en sigmoïdostomie est de permettre le contrôle de l'évolution muqueuse et surtout la réalisation d'irrigations antérogrades ou rétrogrades du segment exclu si la maladie persiste sur cette courte portion.

b. Voies d'abord :

b.1. Voie d'abord coelioscopique :

Bell et Seymour ont publié sur une série de 18 patients opérés pour colite aiguë grave par voie coelioscopique : la morbidité a touché un tiers des patients, mais aucun d'entre eux n'a été réopéré en urgence [245].

Lorsqu'elle est possible, la colectomie subtotale par voie coelioscopique associe un avantage esthétique, une durée de séjour plus courte, un taux de complication pariétale probablement inférieur et une réduction du risque d'occlusion sur bride quasi certaine.

Marcello et l'équipe de la Cleveland Clinic ont comparé les résultats d'une colectomie subtotale réalisée par laparoscopie chez 19 patients ayant une colite aiguë grave à une série appariée de 29 patients traités par laparotomie pour la même condition [246].

L'intervention par laparoscopie a été significativement plus longue que par laparotomie (210 versus 120 minutes). Les avantages dans le groupe laparoscopie ont été : un retour plus rapide du transit (1 versus 2 jours), une durée de séjour plus courte (4 versus 6 jours), une cicatrice plus petite, tandis que le taux de complication était similaire, aux alentours de 20 % [247,248].

b.2. Chirurgie à ciel ouvert :

Lorsque le pronostic vital est engagé à court terme, il faut envisager une opération de sauvetage. Elle est plus sûrement menée par une laparotomie médiane.

L'exploration doit être systématique mais rapide, permettant de confirmer la complication comme une perforation colique, l'extension de la colite et l'existence ou non d'une atteinte de l'intestin grêle en cas de maladie de Crohn. Le foie doit être examiné à la recherche d'une stéatose ou d'une très rare cholangite sclérosante infraclinique [249].

Tous nos patients ont été opérés à ciel ouvert sans doute pour plusieurs raisons :

- Etat précaire de nos patients,
- Non disponibilité de la colonne de coelioscopie au service des urgences
- Défaut d'expérience de l'équipe chirurgicale des urgences qui pourrait prolonger inutilement la durée de l'intervention.

c. Techniques opératoires :

Les procédés d'iléostomie continente et d'anastomose iléo-anale se trouvent ainsi contre-indiqués en raison de leur complexité technique inadaptée aux conditions de l'urgence et susceptible d'aggraver notablement le risque opératoire.

c.1. La colo-proctectomie totale avec iléostomie terminale

Cette technique a l'avantage d'éradiquer totalement la maladie en cas de rectocolite hémorragique, d'éviter une hémorragie post-opératoire à point de départ rectal, et de supprimer le risque à plus long terme d'une évolution rectale de la maladie inflammatoire.

Elle a l'inconvénient majeur d'être irréversible, et suppose avoir évalué préalablement le caractère «irréversible» des lésions rectales nécessitant le recours à l'iléostomie définitive. Elle est associée à une morbidité plus importante, variant entre 25 et 58%.

Elle majore en outre l'étendue de la contamination septique en cas de péritonite, et fait courir chez l'homme le risque de troubles sexuels qui sont en fait exceptionnels si la dissection est faite en prenant soin de rester au ras du rectum. C'est pourquoi ; à juste titre, elle n'a pas été réalisée dans notre série.

c.2. La colectomie subtotale ou totale avec conservation rectale

Ce procédé offre l'avantage de ne pas aboutir à l'iléostomie définitive, mais présente l'inconvénient d'exposer au risque de complication postopératoire à partir du rectum laissé en place.

Il comporte plusieurs variantes techniques :

**c.2.1. La colectomie subtotale avec double stomie iléale et sigmoïdienne ++++
[250] :**

L'intervention de choix en urgence est la colectomie subtotale avec iléostomie et sigmoïdostomie vu :

- le risque limité de complications postopératoires puisqu'il n'y a pas d'anastomose
- la morbidité postopératoire et la durée d'hospitalisation sont réduites, la mortalité est inférieure à 1%
- et de pouvoir disposer d'un délai avant de définir le mode de rétablissement de la continuité digestive, avec conservation ou non du rectum.

Cette méthode laisse donc en place le rectum et une partie du sigmoïde.

Elle nécessite pour être applicable, que l'anse sigmoïde ne soit ni nécrosée ni perforée.

Elle présente l'intérêt de permettre dans la période post-opératoire la pratique d'irrigation continue ou discontinue du segment recto-sigmoïdien exclu, et permet ultérieurement le rétablissement secondaire de la continuité par anastomose iléo-rectale ou iléo-anale.

Elle permet ultérieurement le rétablissement secondaire de la continuité par anastomose iléo-rectale ou iléo-anale (qui a lieu en général 2 à 3 mois plus tard).

En postopératoire, l'analyse histologique de la pièce de colectomie, ainsi que les résultats des sérologies ASCA et pANCA, pourront aider à distinguer MC et RCH.

Le rétablissement de la continuité est envisagé deux à trois mois après la colectomie subtotale [251].

Dans notre série, le geste chirurgical a consisté en une colectomie subtotale à ciel ouvert et ce dans 60% des cas, dont la plupart en raison d'une non-amélioration sous corticothérapie parentérale.

C'est l'intervention que nous nous sommes acharnés à réaliser dès que l'état local le permettait, elle nous a permis une meilleure gestion du rectum restant par des irrigations et des lavements par corticoïdes.

c.2.2. La colectomie totale avec iléostomie et fermeture du moignon rectal type Hartmann :

Une intervention de type Hartmann, laissant dans la cavité abdominale un court moignon rectosigmoïdien fermé, est mauvaise en raison du risque grave et pratiquement constant de désunion.

Cette technique expose, en particulier dans la rectocolite hémorragique [252] au risque de désunion de la suture rectale et d'hémorragie post-opératoire à point de départ rectal, difficile à traiter de façon conservatrice, compte tenu des difficultés d'irrigation du moignon rectal borgne, et susceptible d'obliger à réaliser dans des conditions périlleuses une proctectomie secondaire.

Elle est en revanche utile dans les types de colite qui présentent des lésions sigmoïdiennes majeures, mais qui épargnent le rectum.

Elle permet, comme la précédente méthode, dans un deuxième temps, le rétablissement de la continuité par anastomose iléo-rectale ou proctectomie secondaire et anastomose iléo-anale.

c.2.3. La colectomie totale avec anastomose iléo-rectale simple ou protégée par une iléostomie latérale d'amont :

Cette méthode s'adresse au cas où l'absence de souillure péritonéale et l'état du rectum autorise la confection d'une anastomose.

La décision de confectionner l'anastomose avec ou sans iléostomie de protection, dépend de l'appréciation de la sécurité de l'anastomose en fonction de l'état des tissus à suturer, et plus particulièrement de l'aspect de la muqueuse rectale.

Elle constitue l'intervention la plus satisfaisante, chaque fois que les conditions locales s'y prêtent, et la tendance actuelle des opérations réalisées en poussée aiguë définie selon les critères de sévérité de TRUELOVE et WITTS [253].

Nous ne nous sommes cependant pas risqués à ce type d'intervention.

Après colectomie subtotale, le rétablissement de continuité se fait habituellement par une anastomose iléo anale en cas de RCH, et par une anastomose iléo-rectale en cas de maladie de Crohn.

En cas de RCH, l'AIA (l'anastomose iléo-anale) avec réservoir iléal protégé par une iléostomie temporaire est l'intervention de référence.

Les complications de cette intervention sont représentées par :

- séquelles fonctionnelles : à type de diarrhée et de troubles de la continence qui aboutissent dans 5—10% à une iléostomie définitive [254,255].
- diminution de la fertilité féminine [256]. Ainsi, chez une femme jeune désirant une grossesse, une AIR (anastomose iléorectale), parfois même temporaire, peut être discutée.

- risque élevé de pochite après AIA pour RCH : 30—50 % à cinq ans.

En cas de maladie de Crohn, si le rectum peut être conservé, une AIR est préconisée. S'il n'est pas conservable en raison de lésions anopérinéales sévères, d'ulcérations creusantes ou d'une microrectie, il faut proposer une amputation abdominopérinéale conduisant à une iléostomie. D'après l'expérience de quelques équipes de centres tertiaires, la réalisation d'une AIA chez des patients atteints de MC très sélectionnés semble envisageable [257].

d. Indications chirurgicales :

d.1. En urgence, avant tout traitement médical :

d.1.1. Le mégacôlon toxique (ou colectasie) :

La découverte de cette colectasie, dans le contexte de MICI connue ou probable, contre-indique formellement la réalisation d'une coloscopie en raison du risque majeur de perforation et impose la réalisation en urgence d'une colectomie subtotale avec iléostomie et sigmoïdostomie.

Le traitement médical pourrait en effet, en cas de colectasie, exposer le patient à la survenue d'une perforation, pouvant initialement évoluer à bas bruit du fait de la corticothérapie.

Dans ces cas, la réalisation tardive de la colectomie subtotale, chez un malade fragilisé et avec perforation colique, est associée à une mortalité allant jusqu'à 40 % dans une série récente [258].

Dans notre série, 2 malades ont développé cette complication et ont été opérés dans l'urgence.

d.1.2. La perforation intestinale :

Aucune perforation n'a été mise en évidence dans notre série.

d.1.3. Autres formes cliniques

L'existence d'un sepsis sévère, associant fièvre, déshydratation majeure avec troubles hydro électrolytiques et altération de l'état général, constitue aussi habituellement une indication à la colectomie en urgence, avant tout traitement médical.

Plus rarement, une hémorragie digestive basse massive, voire un choc septique (par translocation bactérienne) feront indiquer la colectomie en urgence.

Un cas d'hémorragie digestive massive a survécu à J2 du traitement et a bénéficié d'une colectomie totale en urgence.

d.2. Après échec d'un traitement médical intensif

Aujourd'hui, l'efficacité relative de la corticothérapie intraveineuse à forte dose (1 mg/kg/j) et de la ciclosporine (dans la RCH essentiellement) [16] fait souvent discuter cette colectomie subtotalaire en cas d'échec du traitement médical, c'est-à-dire, dans notre expérience, en cas d'absence d'amélioration voire d'aggravation des signes à l'endoscopie faite sept jours après le début du traitement médical.

Il faut néanmoins garder à l'esprit que si, aujourd'hui, dans les centres chirurgicaux spécialisés, la mortalité opératoire de la colectomie subtotalaire, avant la survenue de complications graves, est proche de zéro, celle-ci croît en cas de retard à l'intervention, essentiellement du fait de l'existence d'une péritonite par perforation colique.

C'est pourquoi seule une amélioration franche et rapide de l'état du patient sous traitement médical, associée à une amélioration endoscopique, et ce bien sûr en l'absence de colectasie, peut faire surseoir à la colectomie subtotalaire.

L'absence de rémission franche des signes cliniques malgré le traitement intensif, après une période inférieure à 5 jours, définit la notion d'échappement au traitement médical et conduit à poser l'indication opératoire [190].

Les possibilités nouvelles de la réanimation digestive ne doivent pas conduire à différer inutilement l'indication opératoire.

En effet le délai moyen de prise en charge chirurgicale après instauration du traitement médical est de 15 jours et 77% de nos patients ont été opérés au-delà du cinquième jour du traitement médical.

Ce délai excessif intervient en plus de la constatation d'un retard notable à la consultation après l'apparition du tableau clinique.

Les traitements conservateurs de la poussée aiguë qui doivent être immédiatement mis en œuvre et comprennent la mise au repos de l'intestin [259], la décompression colique avec changement fréquent de position en cas de colectasie aiguë [260] et la réfrigération colique en cas d'hémorragie massive [261] ne doivent raisonnablement être poursuivis au-delà de quelques jours que s'ils permettent d'aboutir rapidement à une amélioration franche du tableau clinique.

2.7. Traitement d'entretien :

L'Azathioprine en traitement d'entretien est indiqué chez les patients chez qui la rémission a été obtenue médicalement, et surtout après Ciclosporine.

Pour les patients intolérants ou résistants à l'Azathioprine, l'indication de la Ciclosporine au long cours est encore un sujet de débat [109].

L'association à la Sulfasalazine ou 5 ASA est possible.

Dans notre série, l'Azathioprine/6 Mercaptopurine a été prescrit en traitement d'entretien chez 37 malades (46% des cas) ayant eu la rémission après l'épisode aigu.

La posologie efficace de l'Azathioprine est de 2 à 2,5 mg/kg/j, elle doit être employée d'emblée. Les comprimés sont dosés à 50 mg et facilement sécables.

L'emploi d'une posologie inférieure ne se justifie qu'en cas d'intolérance aux doses usuelles. Le 6 Mercaptopurine a la même efficacité à la dose de 1 à 1,5 mg/kg/j.

Les effets secondaires de l'Azathioprine sont observés chez 10–15% des malades. Il faut en informer les malades avant le traitement et insister sur la nécessité d'un suivi méthodique de la tolérance.

Certains de ces effets sont dose-dépendants :

- cytopénies sanguines survenant dans 5 à 10% des cas à la dose de 2 mg/kg/j.
- L'immuno- suppression excessive complique 1% des traitements et se manifeste par la survenue d'infections opportunistes ou d'un lymphome notamment cérébral (exceptionnels).

D'autres effets sont immunoallergiques : pancréatites, hépatites, allergie cutanée, hyper éosinophilie.

La surveillance de la tolérance doit comprendre :

- un dosage hebdomadaire pendant 1 mois de l'hémogramme, des plaquettes et des transaminases
- ces examens sont renouvelés tous les mois pendant 3 mois puis tous les 3 mois par la suite.
- le dosage de l'amylase n'est indiqué qu'en cas de signe évocateur d'une pancréatite.
- En cas d'intolérance de type «dose-dépendant» : un arrêt transitoire suivi d'une reprise à plus faible dose ou une réduction de posologie sont possibles selon l'intensité de la cytopénie.

En cas de macrocytose sous Azathioprine ou 6-MP, il n'y a rien à faire (cet effet est fréquent et bénin).

En cas de lymphopénie profonde, certains proposent un traitement préventif des infections opportunistes à *Pneumocystis carinii* par Bactrim.

En cas d'effet indésirable de type allergique, l'arrêt s'impose à vie.

Dans notre série, la surveillance des malades sous azathioprine a été régulière en consultation spécialisée des malades porteurs de maladies inflammatoires chroniques intestinales, avec un bilan biologique qui comportait :

- une NFS
- un bilan hépatique
- une CRP

Au cours du suivi, on a noté la survenue d'une anémie profonde dans 2 cas/37 soit 5% des cas, et une polynucléose neutrophile dans un cas avec élévation de la CRP ayant nécessité l'arrêt du traitement.

Le méthotrexate est un autre immunomodulateur qui a été pendant longtemps prescrit pour plusieurs maladies autoimmunes, les MICI entre autres [262].

Son rôle a été bien établi dans le panel thérapeutique de la MC sévère, il y est indiqué pour :

- Maintien de la rémission
- Echec d’Azathioprine
- En association avec les anti-TNF

Cependant, son rôle n’a pas pu être bien élucidé dans l’induction et le maintien de la rémission au cours de la RCH.

Dans une étude multicentrique contrôlée en double aveugle contre placebo de Feagan et al. le taux de réponse était de 65% dans le groupe ayant reçu le MTX à une dose de 25mg/semaine en IM contre 39% pour le groupe placebo [263].

Quant au MTX par voie orale (10 à 20 mg), Fraser et al. a démontré son efficacité en traitement de maintien de la MC et la RCH avec un taux de rémission atteignant 90% à 1 an [264].

Lemann et al. ont évalué l’efficacité du MTX chez les patients atteints de MC en échec à l’AZA, 85% d’entre eux ont été en rémission à 18 mois [265]. De même, dans l’étude de Wahed et al. le taux de réponse était de 62% chez les patients réfractaires à l’AZA/6MP et de 60% chez ceux intolérants au traitement précité [266].

Dans l’étude de Feagan et al. aucun bénéfice n’a été démontré par rapport à l’association MTX+IFX comparativement à l’IFX seul [267], encore les deux grandes études COMMIT et SONIC préfèrent l’association AZA/6MP+IFX plus qu’avec le MTX dans le cadre de la MC.

Vermeire et al. suggèrent que le taux des AAI diminue en cas d’association IFX+IS (AZA ou MTX) et que le niveau d’IFX dans le sérum diminue en l’absence d’IS [268].

Les résultats du MTX en traitement de maintien dans la RCH modérée à sévère ont été décevants [269, 270].

Il est recommandé de prescrire le MTX injectable à la dose de 25 mg/semaine, avec relais par voie orale à une dose de 10 à 15 mg si bonne réponse.

Il faut toujours associer l'acide folique 1 mg/j afin de réduire sa toxicité hépatique et gastrointestinale (nausées, diarrhées, vomissements) [271,272].

Dans notre série, sur les 10 malades mis sous MTX deux ont présenté des ES :

Une toxicité hépatique à J8 du traitement dans un cas et une anémie dans un autre.

3. Evolution et pronostic :

La poussée sévère compliquant une MICI met en jeu le pronostic vital à court terme.

Les nouvelles thérapeutiques immunosuppressives ont amélioré le pronostic de cette affection.

Dans notre série, la thérapie immunomodulatrice maintenue pendant 6 mois après l'épisode aigu, avait épargné la colectomie à 11 malades soit 14% de notre population (9 mis sous CsA et 2 sous IFX).

La mortalité a été réduite de 31% dans les années 50 à moins de 1% actuellement.

Taux identique à celui observé dans notre série.

Après résolution de l'épisode aigu sous corticothérapie intraveineuse, l'évolution de la RCH (rechute et colectomie) est identique à celle des formes non sévères, avec un simple traitement salicylé d'entretien [16,49].

Moskovitz et al. ont montré à travers son étude [139] que le taux de colectomie un et sept ans après le traitement par Ciclosporine étaient respectivement de 33% et 88%. Il faut souligner que les taux bruts de colectomie différée étaient de 59% pour les malades déjà sous Azathioprine contre 31% pour les malades naïfs pour cet immunosuppresseur ($p < 0,05$).

Enfin, 2% des malades décédaient sous Ciclosporine, tous d'infection opportuniste.

Kaplan et al. ont démontré à travers son étude [240] que la mortalité de la colectomie en urgence était de 5,4% contre 0,7% quand elle était réalisée «à froid». En analyse multi variée, les facteurs associés à une mortalité plus élevée étaient :

- l'âge du patient supérieur à 60 ans
- l'existence de comorbidités

- le caractère urgent de la colectomie
- l'expérience de l'équipe
- la durée de l'hospitalisation préopératoire : plus elle était longue, plus la morbi-mortalité de la chirurgie était élevée et ce dès le sixième jour d'hospitalisation préopératoire.

Un travail récent, portant sur la période antérieure à l'utilisation des immunomodulateurs, a évalué le risque de colectomie à long terme après traitement intraveineux intensif [14]. Dix ans après, le taux de colectomie est de 64% après une poussée sévère, 49% après une poussée d'intensité moyenne et 28% après une poussée minime [35].

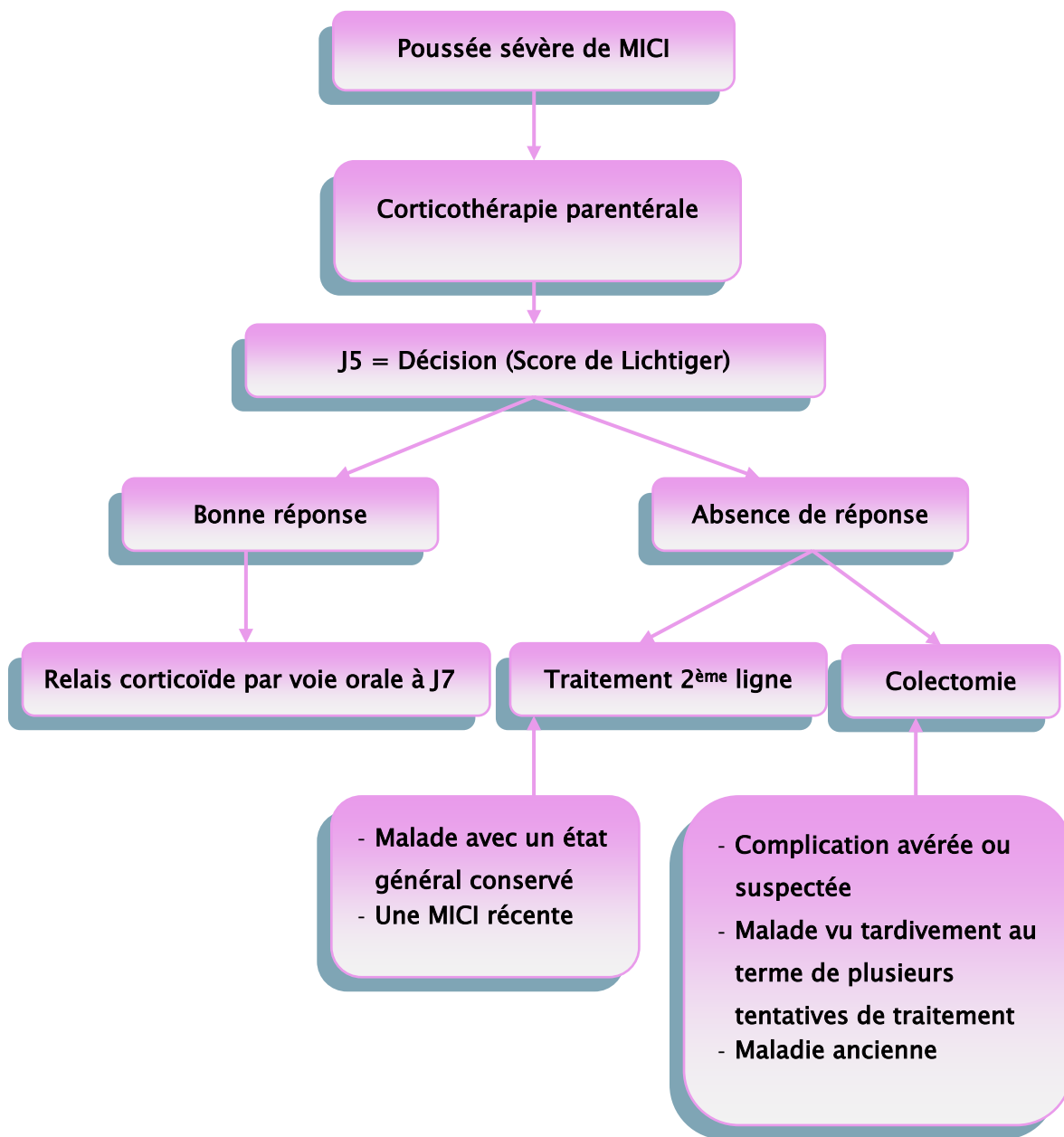


Schéma 2: Etape 1 de la prise en charge d'une MICI colique.

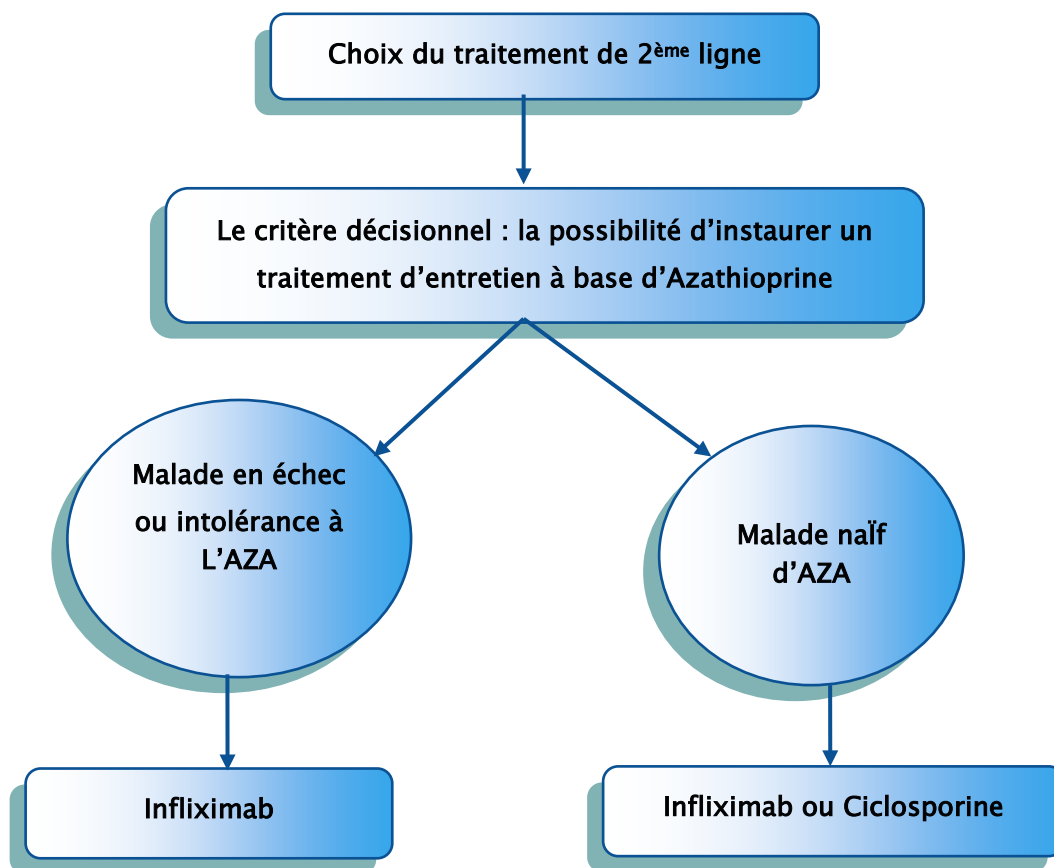


Schéma 3: Etape 2 de la prise en charge d'une MICI colique.

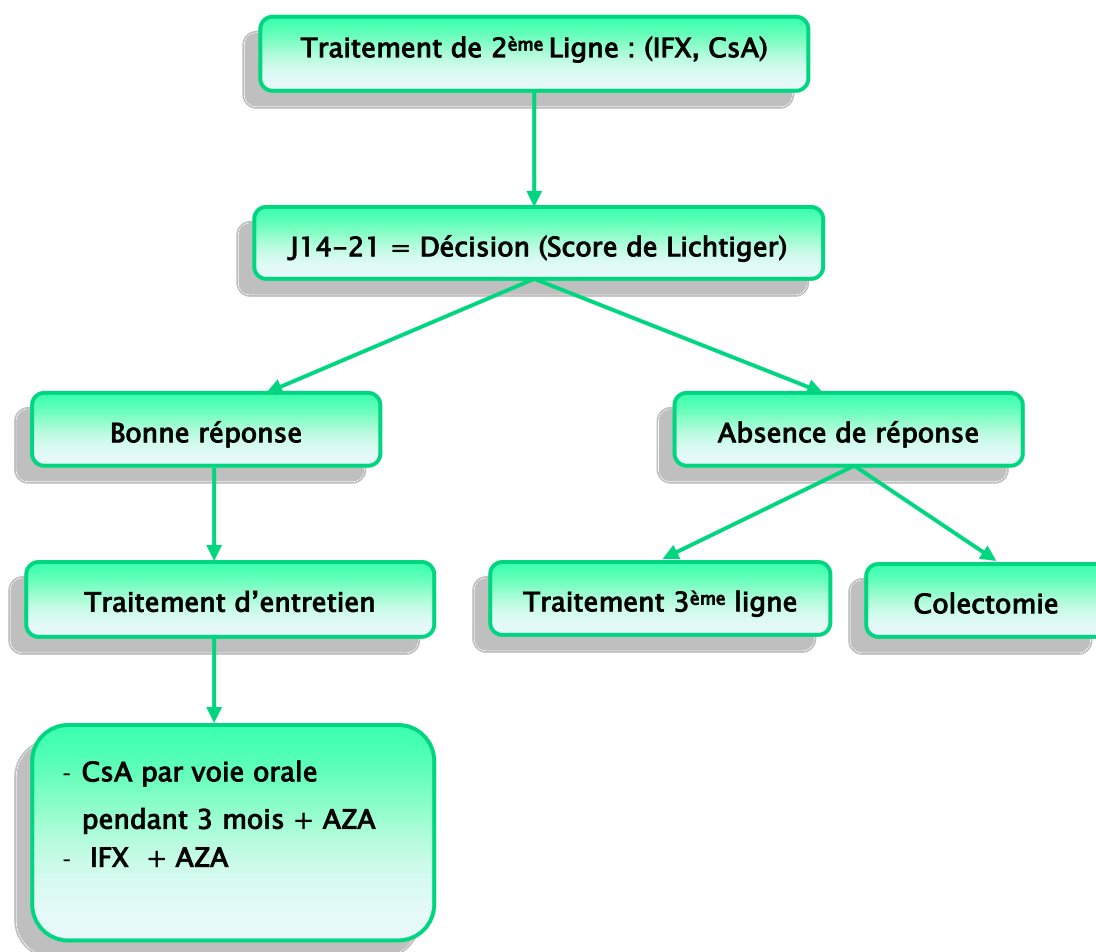


Schéma 4: Etape 3 de la prise en charge d'une MICI colique.

CONCLUSION

La prise en charge de la poussée sévère de MICI est actuellement bien codifiée. La corticothérapie et la colectomie en urgence ont réduit la mortalité par CAG de 30% à moins de 5% dans les centres expérimentés.

Les traitements de deuxième ligne permettent de diminuer le recours à la colectomie mais, il faut toujours garder à l'esprit que c'est le malade qu'il faut sauver et non pas son colon.

La chirurgie reste un traitement de référence des poussées graves, à discuter et à proposer à chaque étape sans attendre les échecs successifs des traitements médicaux. Plus son indication est portée tardivement, moins ses résultats et ses suites sont favorables.

Nos résultats préliminaires paraissent assez encourageants avec un taux de réponse global assez satisfaisant (75%) et un taux de mortalité de 1%.

La prise en charge des formes sévères de MICI doit être privilégiée au sein d'équipes médicochirurgicales, et doivent être confiés à une équipe ayant l'expérience des poussées graves, du maniement des immunosuppresseurs dans cette situation et de la chirurgie colorectale.

L'analyse de notre série a relevé plusieurs problèmes et difficultés influençant directement la prise en charge des poussées sévères dans notre CHU :

- Une augmentation des cas de poussées sévères les 2 dernières années.
- Un retard de prise en charge lié au délai de consultation des malades.
- Une altération de l'état général liée au retard diagnostique.
- La difficulté à avoir un traitement médical de deuxième ligne vu le coût élevé de ce dernier et son indisponibilité au niveau des centres hospitaliers universitaires.

Notre étude a permis donc de mettre le point sur les mesures nécessaires afin de maintenir un taux de mortalité bas :

- Une prise en charge rapide.
- La disponibilité d'un traitement de deuxième ligne dans notre contexte (Ciclosporine et Infliximab).
- Une collaboration initiale et continue de toutes les disciplines concernées.

RESUMES

RESUME

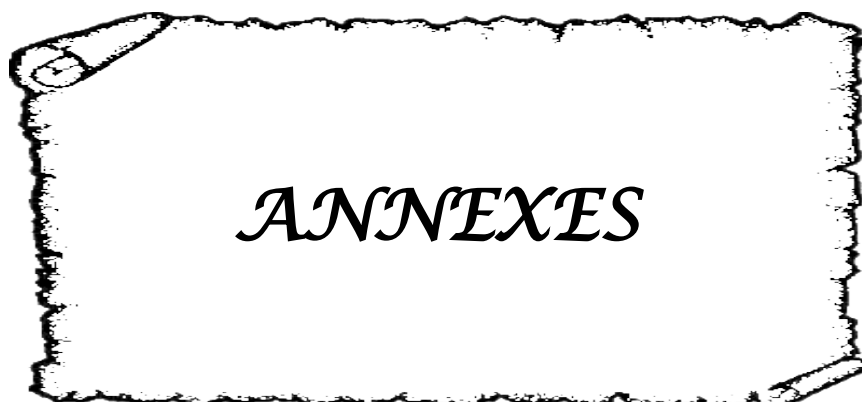
La poussée sévère est une complication grave des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Son diagnostic repose sur des critères clinico-biologiques. Sa prise en charge doit être rapide et multidisciplinaire. Le but de notre étude est de déterminer les facteurs prédictifs d'échec de la corticothérapie et d'évaluer la réponse thérapeutique afin d'établir une stratégie optimale en terme de prise en charge de ces formes sévères. Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée au service d'hépatogastro-entérologie du CHU Mohammed VI de Marrakech, portant sur 81 malades ayant présenté une poussée sévère au cours d'une MICI, sur une durée de 7 ans. La poussée sévère compliquait 20% des cas de MICI dans notre étude. La moyenne d'âge était de 33,5 ans avec un pic de fréquence entre 20 et 40 ans. Une légère prédominance féminine a été notée (58%). La poussée sévère était inaugurale dans 60,5% des cas, le délai moyen de consultation était de 40 jours. Les critères de Truelove et Witts ont été adoptés pour la définition et l'admission de nos malades. L'endoscopie a permis de mettre en évidence des signes de gravité endoscopiques chez 55% des malades. Le traitement non spécifique reposait sur le rééquilibrage hydro électrolytique chez 38%, la transfusion sanguine chez 30%, l'antibiothérapie chez 57%, l'héparinothérapie chez tout nos malades. La corticothérapie intraveineuse était le traitement de première ligne chez la majorité de nos malades (75 cas). Le taux de réponse au traitement corticoïde était de 70%. En analyse multivariée et bivariée, seule la température supérieure à 38°C a été étiquetée comme facteur de risque d'échec de la corticothérapie parentérale. La chirurgie a été indiquée dans 13 cas (16%) dont 4 cas opérés en urgence dans un tableau de complications, et 9 cas opérés en raison de l'échec au traitement médical intensif. 2 malades ont été mis sous Infliximab en traitement de la poussée et d'entretien. La moitié de nos malades a été mise sous immunosuppresseur comme traitement d'entretien. Le taux de rémission globale de l'épisode aigue était de 83,75% sous traitement médical intensif, et de 66,25% six mois après le début du traitement d'entretien. Le taux de mortalité était de 1%.

ABSTRACT

The severe relapse is a serious complication in chronic inflammatory bowel diseases. Its diagnosis is based on clinical and biological criteria. Its management must be quick and multidisciplinary. The aim of our study was to determine predictive factors of failure of corticosteroids and assess therapeutic response in order to establish an optimal strategy in terms of management of these severe forms. This is a retrospective study conducted in hepatogastroenterology department of the University Hospital Mohammed VI in Marrakesh on 81 patients who presented a severe relapse during an inflammatory bowel disease, over a period of 7 years. The severe flare complicated 20% of cases of inflammatory bowel disease in our study. The average age was 33.5 years with a peak incidence between 20 and 40 years. A slight female predominance was observed (58%). The severe flare was inaugural in 60.5% of cases, the average time for consultation was 40 days. The criteria of Truelove and Witts were adopted for the definition and admission of our patients. Endoscopy showed endoscopic signs of severity in 55% of patients. The non-specific treatment based on the aqueous electrolyte balances in 38%, blood transfusion in 30%, antibiotic treatment in 57%, heparin in all of our patients. The intravenous corticosteroid was the first-line treatment in the majority of our patients (75 cases). The response rate in corticosteroid treatment was 70%. In multivariate analysis, only the temperature above 38 °C was labeled as a risk factor for failure of parenteral corticosteroids. The surgery was indicated in 13 cases (16%) including 4 cases underwent emergency surgery in an array of complications, and 9 cases operated due to the failure to intensive medical treatment. 2 patients were put under Infliximab as a treatment of thrust and maintenance. Half of our patients has been undergoing immunosuppressant for maintenance therapy. The overall remission rate of acute episode was 83.75% under intensive medical treatment, and 66.25% six months after the start of maintenance treatment. The mortality rate was 1%.

ملخص

الإنتكاسة الشديدة هي من المضاعفات الخطيرة لأمراض التهابات الأمعاء المزمنة، ويستند التشخيص على المعايير السريرية و البيولوجية. يجب أن تكون إداراتها سريعة وداخل إطار متعدد التخصصات. كان الهدف من دراستنا هاته، تحديد العوامل التنبؤية لفشل العلاج بالستيرويدات القشرية، وتقييم مدى الاستجابة للعلاج وذلك من أجل وضع استراتيجية مثلى لإدارة هذه الأشكال الخطيرة. إنها دراسة استعادية تم القيام بها داخل مصلحة أمراض الكبد و الجهاز الهضمي بالمركز الاستشفائي الجامعي محمد السادس بمراكش، ضمت 81 مريضا على مدى 7 سنوات. 20% من حالات أمراض التهاب الأمعاء المزمن تعرضت لإنتكاسة حادة. كان متوسط العمر 33.5 سنة، مع أعلى نسبة ارتفاع بين 20 و 40 سنة. لوحظ وجود غلبة طفيفة للإناث (58%)، كان الانتكاس الشديد افتتاحيا لدى 60,5 % من الحالات. كان متوسط المدة بين ظهور الأعراض و الفحص 40 يوما. وقد اعتمدنا معايير ترولووف وقيتز لضم مرضانا لهذه السلسلة. أظهر الفحص بالمنظار علامات الانتكاس الشديد عند 55% من المرضى. اعتمد العلاج على التوازن الكهربائي المائي عند 38% من الحالات، تحاقن الدم عند 30% من المرضى، المضادات الحيوية في 57% من الحالات، ومضادات تخثر الدم (الهيبارين) عند جميع مرضانا. علاج الخط الأول كان هو الكورتيزون عن طريق الوريد عند غالبية مرضانا، (75 حالة)، وكان معدل الاستجابة لهذا الأخير 70%. بعد الدراسة المتعددة المتغيرات، تبين لنا أن درجة الحرارة فوق 38 درجة مئوية تشكل عاملا تنبؤيا لفشل العلاج بالكورتيزون. هناك 13 حالة استلزمت الجراحة (16%)، منها 4 حالات خضعت لعمليات جراحية طارئة، نظرا للمضاعفات الخطيرة التي ظهرت عليها و 9 حالات أخرى نظرا لعدم الاستجابة للعلاج الطبي المكثف. وضع مريضان تحت العلاج البيولوجي (الإينفليكسماب) لعلاج الانتكاسة والصيانة معا. ثم وضع نصف مرضانا تحت العلاج الكابح للمناعة. كان معدل نجاح العلاج الطبي المكثف في التوهج الحاد 83,75 % و 66,25 % بعد ستة أشهر من بدء علاج الصيانة، بينما كان معدل الوفيات لا يتعدى 1%.



Annexe I :

I. Rappel :

1. 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).
- 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). Et Wilks, 1875 En, S Wilks) infectieuse non pathologie comme présenter la à premiers les furent Moxon (1875).

2. Généralités sur l'épidémiologie des MICI dans le monde :



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

Dans d'autres 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.

Historiquement, les MICI étaient rares sur les autres continents, avec les exceptions d'Israël, d'Australie et de l'Afrique du Sud. Toutefois, l'incidence des MICI, en particulier la RCH, est en hausse dans plusieurs régions considérées de faible incidence, y compris le Japon, la

Corée du Sud, le Singapour, le nord de l'Inde, et l'Amérique latine alors que la maladie de Crohn reste toujours rare dans ces régions.

La fréquence de la maladie de Crohn est en hausse dans de nombreuses régions, mais l'incidence s'est stabilisée dans de nombreuses régions de haute incidence, comme la Scandinavie et le Minnesota (USA). Dans le comté d'Olmsted (USA), 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 (figure 1).

3. Physiopathologie :

L'hypothèse étiologique actuelle est celle d'une maladie multifactorielle survenant chez des sujets génétiquement prédisposés, au cours de laquelle une réponse immunitaire muqueuse anormale survient en réaction à des composants de la microflore intestinale, déclenchée ou aggravée par des facteurs environnementaux.

3.1. Facteurs génétiques :

L'hypothèse d'une susceptibilité génétique repose sur plusieurs arguments, la fréquence des formes familiales, la concordance élevée entre les jumeaux homozygotes, et l'association à certaines maladies génétiques, mais ce rôle génétique est beaucoup plus évoqué dans la maladie de Crohn que dans la RCH.

En fait, plusieurs études ont montré l'intrication de gènes de susceptibilité (gènes de prédisposition), de gènes modificateurs (gènes modulant le phénotype), et de facteurs environnementaux dans le déclenchement et le développement des MICI.

Le principal gène de susceptibilité est le CARD15 (caspase recrutement

domain-containing protein 15), situé sur le chromosome 16q, isolé la première fois en 1996, et qui semble jouer un rôle important dans l'immunité innée.

Leurs mutations modifieraient la protection au niveau iléal en altérant la production de défensines, ce gène joue aussi un rôle majeur dans l'élimination des agents infectieux intracellulaires des cellules épithéliales du tube digestif. Trois mutations ont été rapportées et impliquées dans la pathogénie de la maladie de Crohn (R702W, G908R, Leu1007fsinsC), mais aucune association avec la RCH n'a été démontrée.

Une méta-analyse récente a évoqué, à côté de ces mutations de CARD15 l'implication d'une nouvelle mutation de PPARgamma Pro12Ala (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma) dans les MICI beaucoup plus dans la maladie de Crohn que dans la RCH, qui est un récepteur nucléaire dont le rôle est de contrôler l'immunité innée à côté de NOD2 en inhibant l'activation de NF-KB (Nuclear factor-kappa B); cependant la recherche de ces mutations en routine n'a aucun intérêt diagnostique, ni à classer les colites indéterminées (valeur prédictive positive des mutations 7 %) ou à établir un pronostic.

Dans la RCH le seul gène de susceptibilité qui a été isolé est l'ECM1.

3.2. Facteurs infectieux :

De nombreux arguments épidémiologiques, cliniques et expérimentaux suggèrent l'intervention d'agents microbiens dans l'initiation et/ou la persistance des lésions. La participation d'agents microbiens peut se faire de trois manières:

- L'implication d'un agent infectieux spécifique persistant (surtout dans la maladie de Crohn) : le Mycobacterium paratuberculosis, le virus de la rougeole, la Listeria monocytogenes et la Saccharomyces cerevisiae.
- Le rôle transitoire d'un agent infectieux non spécifique initiant l'inflammation intestinale, ensuite entretenue par d'autres mécanismes.

- La participation de la flore endogène saprophyte du tube digestif (surtout dans La RCH) : dans le déclenchement d'une inflammation par les bactéries où une réponse immunitaire intestinale inadaptée de l'hôte chez des individus génétiquement prédisposés aux MICI pourrait être induite.

3.3. Facteurs environnementaux :

Sur un terrain génétiquement prédisposé, certains facteurs d'environnement sont capables de déclencher ou d'entretenir une MICI. L'importance de ces facteurs est suggérée par :

- L'augmentation de l'incidence de la maladie de Crohn au cours des 50 dernières années, l'incidence de la rectocolite hémorragique étant stable; si on admet que le patrimoine génétique d'un groupe reste relativement constant dans le temps, l'augmentation d'incidence représente ainsi l'influence des facteurs environnementaux.
- Les différences d'incidence constatées dans certaines populations migrantes, où l'incidence de la maladie de Crohn a doublé en 10 ans.
- L'absence de concordance parfaite pour le même type de MICI entre les vrais jumeaux.
- La fréquence anormalement élevée des formes conjugales se déclarant environ une dizaine d'années après le début de la vie commune (B.Flourié EPIMAD).
- L'augmentation de l'incidence des MICI à partir de la 2^{ème} génération chez les immigrés installés dans des pays à haute incidence des MICI.

En fait, de nombreux facteurs environnementaux ont été étudiés mais les seuls dont la responsabilité est établie sont le tabac et l'appendicectomie.

Le Tabac a un effet paradoxal au cours des MICI, il protège de la RCH et en atténue l'activité mais favorise la survenue de la maladie de Crohn et en aggrave l'évolution, aucune hypothèse n'a été validée à ce jour pour expliquer cet effet ambivalent.

Au cours de la RCH la production de mucus est diminuée et la perméabilité colique est augmentée, le tabac augmente probablement l'épaisseur de mucus et réduit cette perméabilité, ainsi l'efficacité thérapeutique de la nicotine au cours des poussées de rectocolite hémorragique suggère qu'elle joue un rôle dans l'effet bénéfique du Tabac.

Au cours de la maladie de Crohn le tabac où ses composants ont des propriétés immunomodulatrices, elles diminuent la production d'éicosanoïdes et de prostaglandines, réduisent la production de cytokines pro-inflammatoires par blocage de la prolifération des cellules T, orientant ainsi la réponse cytokinique. Le tabac augmente aussi la production muqueuse de radicaux libres (potentiellement responsables de lésions inflammatoires), modulée par la présence d'anti-oxydants tels que la vitamine C, bêta-carotène et de alpha-tocophérol, souvent diminués chez les fumeurs.

Par son action procoagulante (inhibition des prostacyclines vasculaires, qui augmentent du fibrinogène, diminution de plasminogène), et en réduisant le débit sanguin, le tabac pourrait favoriser la survenue de microthromboses, aggravant les lésions de la maladie de Crohn.

L'appendicectomie comme dans le cas du tabac et de manière indépendante, est associée à une évolution moins grave de la RCH dont elle réduit le risque de 70 % en cas d'intervention réalisée avant l'âge de 20 ans pour appendicite aiguë ou lymphadénite mésentérique (et non pas de façon erronée), de même l'appendicectomie tarde la survenue de la maladie, et diminue le nombre de poussées, et le recours à la colectomie.

Deux théories sont avancées pour expliquer cet effet protecteur au cours de la

RCH, en fait l'appendice en tant que réservoir de bactéries pourrait contenir un antigène ou un agent bactérien responsable de la RCH, disparaissant avec l'appendicectomie. Ainsi l'appendice possède un tissu lymphoïde abondant et pourrait être un site d'activation des lymphocytes B qui pourrait générer une réponse anticorps dirigée contre certaines bactéries de la flore normale et de façon croisée contre l'épithélium colique.

La seconde théorie suppose que l'appendicite et la RCH constituent une réponse inflammatoire alternative, déterminée génétiquement ou environnementalement.

Dans la RCH, la réaction inflammatoire est médiée par les lymphocytes Th de type 2, alors que celle de l'appendicite pourrait être médiée par les lymphocytes Th de type 1. Ceci expliquerait la relation inverse entre les deux maladies Crohn et RCH, l'état inflammatoire prédisposant à l'appendicite protégerait contre le développement ultérieur d'une RCH.

En cas de la maladie de Crohn, les patients ayant une atteinte iléo-caecale ont plus souvent une appendicectomie dans les mois ou les années précédant le diagnostic, suggérant que l'indication chirurgicale est portée pour une maladie de Crohn ignorée.

D'autres facteurs sont suggérés incriminés dans les MICI, entre autres, la contraception orale qui pourrait participer aux lésions de la maladie de Crohn en favorisant des lésions thrombotiques vasculaires gastro intestinales, les facteurs alimentaires en raisons de changements de modes de vie ces 50 dernières années en particulier la consommation importante de glucides raffinés et/ou la réduction de celle des fibres alimentaires, le niveau élevé d'hygiène dans l'enfance, ainsi que d'autres facteurs d'ordre psychologiques supposés intervenir surtout dans la maladie de Crohn (Figure 2). Par conséquent, aucune relation causale n'a été effectivement établie entre ceux-ci et les MICI.

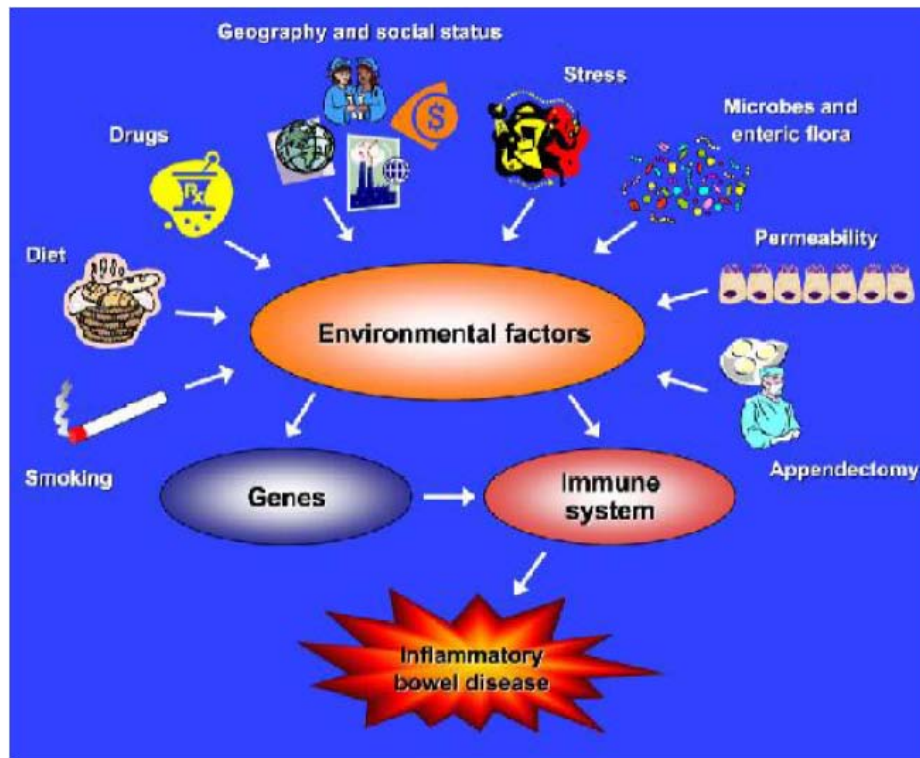


Figure 2: L'impact des facteurs environnementaux sur la pathogénèse des MICI : Une variété de facteurs environnementaux modifie l'expression des gènes et module la fonction du système immunitaire intestinal, entraînant une réponse inflammatoire persistante inappropriée au niveau intestinal.

3.4. Mécanismes immunitaires :

Au cours des MICI il y a une rupture de l'homéostasie intestinale. Et plusieurs mécanismes immunitaires sont mis en jeu :

- Une surexpression des molécules d'adhésion est notée, celles-ci sont des récepteurs de surface des cellules endothéliales intestinales sur lesquels se fixent les cellules immunitaires. Ces récepteurs sont régulés en partie par des cytokines inflammatoires (IL-1, IL-8, TNF alpha, IL-12) dont la synthèse est augmentée au cours des MICI au profit des cytokines anti-inflammatoires (IL-10, IL1RA, TGF bêta) responsables de lésions intestinales.

- Il y a aussi une rupture de la tolérance immunitaire avec, au cours des MICI une sensibilisation anormale des lymphocytes T de la muqueuse à l'origine d'une réponse inflammatoire active dirigée contre des antigènes de sa propre flore bactérienne.

Cette dysrégulation du système immunitaire muqueux entraîne une production de médiateurs inflammatoires (cytokines et chimiokines), le recrutement de nouvelles cellules inflammatoires sanguines via la surexpression de molécules d'adhésion, et un déséquilibre entre les cellules effectrices (Th1, Th2, voie Th17) et régulatrices (T reg, Tr1, Th3).

On distingue 2 voies :

- le type 1 ou profil Th1: interleukine IL2, IL12, interféron gamma IFN- γ ; impliqué dans l'immunité cellulaire, la résistance aux infections bactériennes, les réactions d'hypersensibilité retardée et la synthèse d'immunoglobuline (Ig) G2a.
- le type 2 ou profil Th2: IL4, IL5, IL10, IL13, intervenant dans la synthèse d'IgE, l'activation et le recrutement des éosinophiles, la résistance aux infections parasitaires et les réactions allergiques.
- Les LTh17 : sont des lymphocytes de découverte récente, activés par l'IL23 et secrètent l'IL17, IL6 et le TNF α . Des études récentes ont montré qu'au cours des MICI, on assiste à une augmentation des réponses immunitaires médiées par les LTh17 avec une forte production d'IL17 et d'IL23 dans la muqueuse intestinale.

Sous l'effet de facteurs génétiques et environnementaux, il y a une orientation de la réponse immunitaire vers un type 1 (type Crohn) ou 2 (type RCH).

Au cours de la maladie de Crohn un déficit de l'immunité innée est observé avec diminution en alpha défensines qui sont sécrétées par les cellules de paneth localisées à la base des cryptes de Lieberkühn dans l'intestin grêle et semblent jouer un rôle principal dans la physiopathologie de la maladie de Crohn au moins iléale. Cette diminution des alpha défensines est probablement liée à celle de NOD2 et aboutit notamment à une plus faible capacité à détruire l'*Escherichia Coli* et la *Saccharomyces Cerevisiae* (in Vitro).

Par ailleurs d'autres anomalies immunitaires sont observées au cours de la maladie de Crohn, telle que la résistance des cellules T notamment les Th1 (T-helper) à l'apoptose après activation. En fait, une étude a montré que l'azathioprine / 6 mercaptopurine a un effet anti NF-KB (nuclear factor kappa B, régulé par le NOD2) sur le lymphocyte T et une activité pro apoptotique expliquant en partie son efficacité thérapeutique au cours de la maladie de Crohn.

Ainsi les maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin répondent au modèle d'une maladie multifactorielle dont les connaissances étiopathogéniques actuelles dévoilent une partie de ses mécanismes physiopathologiques.

Annexe II :

I. Fiche d'exploitation :

Service d'Hépatogastroentérologie Hôpital Ibn Tofail CHU Med VI Marrakech	Dossier Médical : Poussée Sévère d'une Maladie Inflammatoire Chronique Intestinale
I. Identité : - NE : - Date d'entrée : - Date de sortie : - Durée d'hospitalisation : - Nom prénom : - Age : - Sexe : Masculin ☐ Féminin ☐ - Origine : - Milieu : Urbain ☐ Rural ☐ - Téléphone : - Profession : - Niveau socioéconomique : Bas ☐ Ramediste ☐ Moyen ☐ Mutualiste ☐ - Référé : Non ☐ Oui ☐ - Si oui : • Centre de santé ☐ • Autre Hôpital ☐ • Service des urgences ☐ • Secteur privé ☐	- Prise médicamenteuse : Non ☐ Oui ☐ Si oui : Récente ☐ Chronique ☐ Laquelle : Chronique ☐ Laquelle : - Tabagisme : Non ☐ Oui ☐ Si oui : Actif ☐ Passif ☐ Sevré ☐ Depuis quand : - Chirurgicaux : Appendicectomie ☐ Autres :
II. Antécédants : 1- Personnels : - MICI Connue : Non ☐ Oui ☐ • Si oui laquelle : Maladie de Crohn ☐ Rectocolite hémorragique ☐ MICI indéterminée ☐ • Durée d'évolution : • Etendue de la maladie : • Antécédant de colite aiguë grave Non ☐ Oui ☐ • Nombre de poussées antérieures : • Traitement d'entretien : Non ☐ Oui ☐ Si oui lequel : Depuis quand : - Diarrhée chronique ☐ - Adénocarcinome colorectal ☐ - Tuberculose digestive ou extradiigestive ☐	2- Familiaux : - MICI: Non ☐ Oui ☐ Si oui : Maladie de Crohn ☐ Rectocolite hémorragique ☐ MICI indéterminée ☐ • Tuberculose digestive ou extradiigestive ☐ • Diarrhée chronique ☐ • Adénocarcinome colorectal ☐
	III. Histoire de la maladie : 1- Douleur abdominale ☐ 2- Diarrhée ☐ • Type : • Nombre : • Horaire : • Durée d'évolution : 3- Rectorragie ☐ 4- Syndrome rectal ☐ 5- Syndrome de Koenig ☐ 6- Altération de l'état général ☐ 7- Signes extradiigestifs ☐ • Oculaire : • Cutané : • Articulaires : • Autres : 8- Complications : • Hémorragie digestive ☐ • Abdomen aigu ☐ • Septicémie ☐ • Dénutrition ☐ 9- Durée d'évolution des symptômes:.....

IV. Examen physique 1- Examen général : - Indice de Karnovsky : - Poids : - Taille : - Indice de masse corporelle : - Température > 38 ☐ - Tachycardie ☐ - Hypotension ☐ - Syndrome anémique ☐ 2- Examen Abdominal : - Sensibilité abdominale ☐ - Empatement abdominal ☐ - Défense abdominale ☐ - Ascite ☐ - Masse abdominale ☐ - Hypertympanisme ☐ - Toucher Rectal : • Manifestations anopérinéales : • Au toucher rectal : • Doigtier : V. Biologie : - Bilan de retentissement : • Numération sanguine : - Hb : - Ht : - GB : - PNN : - PQ : • Ionogramme sanguin: - Urée : - Créatinine : - Natrémie : - Kaliémie : - Calcémie : - Albuminémie : - Protidémie : - Bilan inflammatoire • VS : • CRP : - Coproparasitologie des selles : - Hémoculture: - ASCA : - PANCA : VI. Imagerie : - Abdomen sans préparation : • Normal ☐ • Colectasie ☐ • Pneumopéritoine ☐ - Echographie abdominale : • Epanchement ☐ • Abscès ☐ • Autres : - Scanner abdominal : VII. Endoscopie digestive : - Examen proctologique : - Coloscopie gauche : - Délai de réalisation par rapport au début des symptômes :	- Aspect endoscopique : • Signes de gravité : - Ulcérations profondes : ☐ - Ulcérations en puits : ☐ - Décollement muqueux ☐ - Mise à nue de la musculature ☐ - Saignement au contact ☐ • Autres: - Pseudopolype ☐ - Processus tumoral ☐ - Erythème ☐ - Erosion ☐ - Muqueuse friable ☐ - Ulcérations superficielles ☐ - Aspect granité fragile ☐ • Type de l'atteinte : - Continue ☐ Discontinue ☐ • Biopsie - Faite ☐ Non faite ☐ VIII. Histologie - Modifications architecturales ☐ - Infiltrat inflammatoire ☐ - Abscès cryptique ☐ - Granulome épithéloïde géant cellulaire ☐ - Inclusion à CMV ☐ - Amibiase ☐ - Autres : IX. Score de gravité: - True love et Witts : - Lichtiger - Best : - Autre : X. Bilan préthérapeutique : - Bilan préimmuno-suppresseur - Non Fait ☐ - Fait ☐ - Si oui - Normal ☐ - Anormal ☐ XI. Prise en charge thérapeutique: I- Prise en charge non spécifique : - Rééquilibrage hydro électrolytique ☐ - Transfusion sanguine ☐ - Antibiothérapie ☐ • Molécule : • Dose : • Durée : • Voie :
--	--

Annexe III :

I. Scores :

Tableau I : Score de Truelove et Witts modifié

Critères	score
Nombre d'évacuations par 24H	>6
Rectorragies	importantes
Température (en °C)	≥37.5
Fréquence cardiaque (bat/min)	≥90
Taux d'hémoglobine (en g/dl)	≤10
VS (en mm à la première heure)	≥30
Albuminémie (en g/l)	≤35

Tableau II : Crohn Disease Activity Index.

	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	Somme	Coefficient	Total
Nombre de selles liquides ou molles									2	
Douleurs abdominales : • absente = 0 • légères = 1 • moyennes = 2 • intenses = 3									2	
Bien-être général • bon = 0 • moyen = 2 • médiocre = 3 • mauvais = 4 • très mauvais = 5									2	

Prise en charge des poussées sévères au cours des maladies inflammatoires chroniques intestinales

Autres manifestations										
arthrites ou arthralgies									20	
iritis ou uvéite									20	
érythème noueux, pyoderma, aphtes buccaux									20	
fissures, fistules, abcès anal ou périrectal									20	
autre fistule intestinale									20	
fièvre (> 38° dans la semaine)									20	
Traitement antidiarrhéique (lopéramine ou opiacés) • non = 0 • oui = 1									30	
Masse abdominale : • absente = 0 • douteuse = 1 • certaine = 5									10	
Hématocrite* : • homme : 47 – Hématocrite • femme : 42 – Hématocrite									6	
Poids* : 100 x (1 – Poids actuel / Poids théorique)										

Tableau III : Indice de Karnovsky

Capable de mener une activité normale	100%	normal, pas de signe de maladie.
	90%	peut mener une activité normale, symptômes mineurs de la maladie, totalement autonome.
	80%	peut mener une activité normale, mais avec effort, symptômes ou signes mineurs, totalement autonome.
Incapable de travailler	70%	peut se prendre en charge, incapable de mener une activité normale, autonome mais à stimuler.
capable de vivre chez lui et d'assumer ses besoins personnels	60%	nécessite une aide occasionnelle mais peut prendre en charge la plupart des besoins, semi-autonome.
une assistance variable est nécessaire	50%	nécessite une aide importante et des soins médicaux fréquents, semi-autonome
	40%	handicapé, nécessite une aide et des soins particuliers
Incapable de s'occuper de lui-même	30%	sévèrement handicapé, dépendant
	20%	très malade soutien actif, absence totale d'autonomie
	10%	moribond, processus fatal progressant rapidement
nécessite des soins hospitaliers ou l'équivalent		

Tableau IV : Score de Seo

Critères	Score
• Rectorragies : - o absentes=0 - o présentes=1	×60
• Nombres de selles par jour : - o 0-3=0 - o 4=1 - o 5-7=2 - o 8=3	×13
• Vitesse de sédimentation	×0.15
• Hémoglobine	×4
• Albumine	×1.5
Total	+200

Tableau V : Score de Lichtiger

Critères	Score
Diarrhées (nombre par 24h) :	
0-2	0
3-4	1
5-6	2
7-9	3
10	4
Diarrhées nocturnes :	
Oui	0
Non	1
Rectorragies visibles :	
0	0
<50%	1
>50%	2
100%	3
Incontinence fécale :	
Non	0
oui	1
Douleurs abdominales :	
Non	0
Minimes	1
Modérées	2
sévères	3
Etat général :	
Parfait	0
Très bon	1
Bon	2
Moyen	3
Mauvais	4
Très mauvais	5
Tension abdominale :	
Non	0
Minime/localisée	1
Minime à modérée/diffuse	2
Sévère/tendue	3
Traitement anti diarrhéique	
Oui	0
non	1

Tableau VI : Score de Baron modifié

Normal	Minime	Modérée	Sévère
Muqueuse normale	Erythème	Erythème impotant	Hémorragie spontanée
Maladie inactive	Diminution du réseau vasculaire	Perte de la trame vasculaire	Ulcération

Tableau VII : Index de Ho :

Variables	Score
Fréquence moyenne des selles	
<4	0
4≤6	1
6≤9	2
≥9	4
Colectasie	4
hypoalbuminémie<30g/l	1

Le score minimal=0 et score

Maximum =9

Tableau VIII : Score Mayo

Critères	Points
Fréquence des selles par jour	• normal: 0 • 1 à 2 selles: 1 • 3–4 selles: 2 • 5 selles: 3
Saignement rectal	• absence de sang: 0 • traces de sang inférieures à 50% 1 • hématurie évidente la plupart du temps: 2 • saignement en dehors des selles: 3
Observation endoscopique	• observation normale ou maladie inactive: 0 • colite légère (érythème, muqueuse légèrement sèche): 1 • colite modérée (érythème visible, érosion, pas de modèle vasculaire): 2 • colite sévère (ulcérations, hémorragies spontanées): 3
Évaluation globale du médecin	• normal: 0 • maladie légère: 1 • maladie modérée: 2 • maladie sévère: 3

Un score de 2 à 5 points correspond à une maladie légère, à partir de 6 points on parle d'une maladie modérée à sévère.

BIBLIOGRAPHIE

1. Laharie D.

Comment optimiser la prise en charge de la colite aiguë grave.

Hepatogastro Oncol dig. sep 2010;volume 17:supplément 4.

2. Treton X, Laharie D.

Prise en charge d'une colite aiguë grave.

Gastroentérol clin et biol. 2008;32:1032-1037.

3. Bigard M.

La Colite aiguë grave au cours des MICI : étape diagnostique.

Colon rectum. 2008;2:5-9.

4. Carbonnel F.

De la bonne prise en charge des poussées sévères de RCH.

Post'U. 2009;65-71.

5. Kaplan G, McCarthy EP, Ayanian JZ, Korzenik J, Hodin R, Sands B.

Impact of Hospital Volume on Postoperative Morbidity and Mortality Following a Colectomy for Ulcerative Colitis.

Gastroenterology. 2008;134:680-687.

6. Loftus EV.

Clinical Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease: Incidence, Prevalence, and Environmental Influences.

Gastroenterology. 2004 May;126(6):1504-17.

7. Elazzaoui Z.

Les aspects épidémiologiques des MICI dans une population marocaine (à propos de 300 cas).

Thèse Doctorat Médecine, Fès;2012, n°134, 124p.

8. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al.

Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases With Time, Based on Systematic Review.

Gastroenterology. 2012;142:46-54.

9. Hovde O, Moum BA.

Epidemiology and clinical course of Crohn's disease: Results from observational studies.
World J Gastroenterol. 2012;18:1723–1731.

10. Beery RM, Kane S.

Current approaches to the management of new-onset ulcerative colitis.
Clin Expert Gastroenterol. 2014;7.

11. Duchesne C.

Prise en charge des patients atteints de maladie inflammatoire chronique intestinale en France.
Thèse Doctorat Médecine, Lorraine ; 2013, 147p.

12. Lakatos PL, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Mester G, Balogh M, et al.

IBD in the elderly population: results from a population-based study in Western Hungary, 1977–2008.
J Crohn's colitis. 2011 Feb; 5(1):5–13.

13. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A.

Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases.
Gastroenterology. 2011 May;140(6):1785–94.

14. Chouraki V, Savoye G, Dauchet L, Vernier-Massouille G, Dupas JL, Merle V, et al.

The changing pattern of Crohn's disease incidence in northern France: a continuing increase in the 10- to 19-year-old age bracket (1988–2007).
Aliment pharmacol ther. 2011 May; 33(10):1133–42.

15. Gower-Rousseau C.

Epidémiologie des maladies inflammatoires chroniques de l'Intestin en France : apport du registre EPIMAD.
Human health pathol. Université du Droit et de la Santé – Lille II ; 2012.

16. Gustavsson A, Halfvarson J, Magnuson A, Sandberg-Gertzen H, Tysk C, Jarnerot G.

Long-term colectomy rate after intensive intravenous corticosteroid therapy for ulcerative colitis prior to the immunosuppressive treatment era.
Am J Gastroenterol 2007;102:2513–9.

17. Abreu MT, Harpaz N.

Diagnosis of colitis: making the initial diagnosis.

Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5:295—301.

18. Edwards FC, Truelove SC.

The course and prognosis of ulcerative colitis.

Gut. 1963;4:299–315.

19. Ananthakrishnan AN, Mc Ginley EL, Binion DG.

Excess hospitalisation burden associated with clostridium difficile in patients with inflammatory bowel disease.

Gut. 2008;57:205_10.

20. Abid H.

Prise en charge diagnostique et thérapeutique des colites aiguës graves au cours des maladies inflammatoires chroniques intestinales (à propos de 72 cas).

Thèse Doctorat Médecine, Fès;2011,n°90,110p.

21. Higgins P, Regenbogen S, Patel S, Waljee AK, Hardiman K, Govani S, et al.

Severe ulcerative colitis protocol.

University of Michigan. 2014 May 7.

22. Carbonnel F.

Questions au Pr Carbonnel.

gastroenterol clin biol. 2008;32(12):1044–1046.

23. BRET P, VALETTE PJ.

Radiologie dans les colites aiguës graves.

Acta Endoscopica. Mai 1987;17:26–27.

24. Truelove SC, Witts LJ.

Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial.

Br Med J. 1955 Oct 29;2(4947):1041–8.

25. Bouhnik Y.

Traitement de la rectocolite ulcérohémorragique dans sa forme grave.

Gastroenterol clin biol. 2004;28:984–991.

26. Alemayehu G, Jarnerot G.

Colonoscopy during an attack of severe ulcerative colitis is a safe procedure and of great value in clinical decision making.

Am J Gastroenterol. 1991; 86:187–90.

27. Sitzmann JV, Converse RL, Bayless TM.

Favorable response to parenteral nutrition and medical therapy in Crohn's colitis. A report of 38 patients comparing severe Crohn's and ulcerative colitis.

Gastroenterology. 1990;99(6):1647–52.

28. Duclos B.

Différents scores au cours des MICI, ou l'art de quantifier le « comment allez-vous ?

DIU MICI. 2010;Semaine 6.

29. Truelove SC, Jewell DP.

Intensive intravenous regimen for severe attacks of ulcerative colitis.

Lancet. 1974;1:1067–70.

30. Chapman RW, Selby WS, Jewell DP.

Controlled trial of intravenous metronidazole as an adjunct to corticosteroids in severe ulcerative colitis.

Gut. 1986;27(10):1210–12.

31. Travis SP, Stange EF, Lemann M, Oresland T, Bemelman WA, Chowers Y, et al.

European evidence-based consensus on the management of ulcerative colitis: current management.

J Crohn Colitis. 2008 Mar;2(1): 24–62.

32. Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, Nolan DJ, Mortensen NM, Kettlewell MG, et al.

Predicting outcome in severe ulcerative colitis.

Gut. 1996; 38(6):905–10.

- 33. Lennard-Jones JE, Ritchie JK, Hilder W, Spicer CC.**
Assessment of severity in colitis: a preliminary study.
Gut. 1975, 16(8): 579–584.
- 34. Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlén P, Grännö C, et al.**
Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo controlled study.
Gastroenterology. 2005 Jun;128(7):1805–1811.
- 35. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G, et al.**
Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy.
N Engl J Med. 1994;330:1841–45.
- 36. D’Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB, Irvine EJ, et al.**
A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis.
Gastroenterology. 2007;132(2):763–86.
- 37. Boudiaf M.**
Place des explorations radiologiques dans la maladie de Crohn et la RCH.
DIU des MICI. 2010;semaine 10.
- 38. Boudiaf M, Soyer P, Terem C, Pelage JP, Kardache M, Dufresne AC, et al.**
Complications abdominales de la maladie de Crohn : Aspects TDM.
J Radiol. Fev 2000;81(1):11–18.
- 39. Schreyer AG, Rath HC, Kikinis R, Völk M, Schölmerich J, Feuerbach S, et al.**
Comparison of magnetic resonance imaging colonography with conventional colonoscopy for the assessment of intestinal inflammation in patients with inflammatory bowel disease: a feasibility study.
Gut. 2005 Feb;54(2):250–6.
- 40. Roset JB, Hommel S, Savoye G, Lerebours E, Dacher JN, Savoye-Collet C.**
Apport de la colo-IRM dans la prise en charge des poussées sévères de rectocolite hémorragique.
J Radiol. Oct 2009;90(10):1469.

41. Terry J, Khashab M, Muthusamy V, Pasha F, Saltzman J, Sharaf R.
The role of endoscopy in inflammatory bowel disease.
Gastrointestinal Endoscopy. 2015; 81(5):1101–21.

42. Jakobovits S, Travis SPL.
Management of acute severe colitis.
British Medical Bulletin. 2006;75,76(1):131–144.

43. Duncley P.
Management of acute severe colitis, Best practice and research
Clin Gastroenterology. 2003;17(1):89–103.

44. Carbonnel F, Lavergne A, Lemann M, Bitoun A, Valleur P, Hautefeuille P, et al.
Colonoscopy of acute colitis. A safe and reliable tool for assessment of severity.
Dig Dis Sci. 1994 Jul;39(7):1550–7.

45. Travis SP, Stange EF, Lemann M, Oresland T, Bemelman WA, Chowers Y, et al.
European evidence-based consensus on the management of ulcerative colitis: current management.
J Crohn Colitis. 2008 March;2(1): 24–62.

46. Allez M, Lemann M, Bonnet J, Cattan P, Jian R, Modigliani R.
Long term outcome of patients with active Crohn's disease exhibiting extensive and deep ulcerations at colonoscopy.
Am J Gastroenterol. 2002 Apr;97(4):947–53.

47. Cacheux W, Seksik P, Lemann M, Marteau P, Nion-Larmurier I, Afchain P, et al.
Predictive factors of response to cyclosporine in steroid-refractory ulcerative colitis.
Am J Gastroenterol. 2008; 103:637–42.

48. Badre W, Jalal Y, Bendahmane A, Hliwa W, Bellabah A.
La colite aigue grave au cours des maladies inflammatoires chroniques intestinales.
Espérance Médicale. Mars 2011;18(176).

49. Laharie D.

Colite aiguë grave.

Gastroenterol clin biol. 2008;32:1041–1043.

50. Caprili R.

Historical evolution of the management of severe ulcerative colitis.

J crohn's colitis. 2008 Sept;2(3):263–268.

51. Casson DH.

Low-dose intravenous azathioprine may be effective in the management of acute fulminant colitis complicating inflammatory bowel disease.

Aliment pharmacol ther. 1999 Jul;13(7): 891–895.

52. Criscuolia V.

Severe acute colitis associated with CMV: a prevalence study.

Dig liver dis. 2004 Dec; 36(12):818–820.

53. Kim JJ, Simpson N, Klipfel N, Debose R, Barr N, Laine L.

Cytomegalovirus infection in patients with active inflammatory bowel disease.

Dig dis sci. 2010 Apr;55(4):1059–65.

54. Marthey L, Laurent V, De Boissieu O, Carbonnel F.

Actualité du diagnostic des MICI.

*Post'U.*2012;247–252.

55. Gouin P, Veber B.

Colites aiguës infectieuses graves.

Réanimation. 2008;17:197–205.

56. Leiper K, London IJ, Rhodes JM.

Management of the first presentation of severe acute colitis.

Baillieres Clin Gastroenterol. 1997 Mar;11(1):129–51.

57. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Sauar J, Schulz T, Stray N, et al.

Change of diagnosis during the first five years after onset of inflammatory bowel disease: results of a prospective followup study (the IBSEN study).

Scand J Gastroenterol. 2006 Sep;41(9):1037–43.

58. Sands B.

From symptom to diagnostic: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation.

Gastroenterology. 2004 May;126(6):1518–32.

59. Koutroubakis IE.

Spectrum of non-inflammatory bowel disease and noninfectious colitis.

World J Gastroenterol. 2008 Dec 28;14(48):7277–9.

60. Antonelli E, Baldoni M, Giovenali P, Villanacci V, Essatari M, Bassotti G.

Intestinal superinfections in patients with inflammatory bowel diseases.

J Crohns Colitis. 2012 Mar;6(2):154–9.

61. Lidar M, Langevitz P, Shoenfeld Y.

The Role of Infection in Inflammatory Bowel Disease Initiation, Exacerbation and Protection.

Isr Med Assoc J. 2009 Sep;11(9):558–63.

62. Ng SC, Chan FK.

Infections and inflammatory bowel disease: Challenges in Asia.

J Dig Dis. 2013 Nov;14(11):567–73.

63. Navaneethan U, Venkatesh P, Shen B.

Clostridium difficile infection and inflammatory bowel disease: Understanding the evolving relationship.

World J Gastroenterol. 2010 October 21; 16(39): 4892–4904.

64. Lindgren SC, Flood LM, Kilander AF, Löfberg R, Persson TB, Sjö Dahl RI.

Early predictors of glucocorticosteroid treatment failure in severe and moderately severe attacks of ulcerative colitis.

Eur J Gastroenterol Hepatol. 1998 Oct;10(10):831–5.

65. Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Binion DG.

Excess hospitalisation burden associated with clostridium difficile in patients with inflammatory bowel disease.

Gut. 2008 Feb;57(2):205-10.

66. Marthey L, Laurent V, De Boissieu O, Carbonnel F.

Actualité du diagnostic des MICI.

Post'U.2012;247-252.

67. Laine L, Smith R, Min K, Chen C, Dubois W.

Systematic review: the lower gastrointestinal adverse effects of non steroidal anti-inflammatory drugs.

Aliment Pharmacol Ther. 2006 Sep 1;24(5):751-67.

68. Savoye G, Ben Soussan E, Hochain P, Lerebours E.

Comment et jusqu'où explorer une colite ischémique ?

Gastroenterol Clin Biol. 2002;26(5):12-23.

69. Tursi A.

Segmental colitis associated with diverticulosis: complication of diverticular disease or autonomous entity?

Dig Dis Sci. 2011 Jan;56(1):27-34.

70. Chiang JM, Changchien CR, Chen JR.

Solitary rectal ulcer syndrome an endoscopic and histological presentation and literature review.

Int J Colorectal Dis. 2006 May;21(4):348-5.

71. Sigle GW, Kim R.

Sexually transmitted proctitis.

Clin Colon Rectal Surg. 2015 Jun;28(2):70-8.

72. Lee CR, Kim WH, Cho YS, Kim MH, Kim JH, Park IS, et al.

Colonoscopic findings in intestinal Behcet disease.

Inflamm Bowel Dis. 2001 Aug;7(3):243-9.

73. Almadi MA, Ghosh S, Aljebreen AM.

Differentiating intestinal tuberculosis from Crohn's disease: a diagnostic challenge. *Am J Gastroenterol.* 2009 Apr;104(4):1003–12.

74. Makharia GK, Srivastava S, Das P, Goswami P, Singh U, Tripathi M, et al.

Clinical, endoscopic, and histological differentiations between Crohn's disease and intestinal tuberculosis.

Am J Gastroenterol. 2010 Mar;105(3):642–51.

75. Goodhand JR, Alazawi W, Rampton DS.

Systematic review: Clostridium difficile and inflammatory bowel disease.

Aliment Pharmacol Ther. 2011 Feb;33(4):428–41.

76. Cascio A, Laria C, Ricciardi F, Pellicanò G, Fries W.

Correspondence: cytomegalovirus complicating inflammatory bowel disease: useful remarks.

Gastroenterol Hepatol (N Y). 2013 Nov;9(11):756–7.

77. Navarro-Llavat M, Domènech E, Bernal I, Sánchez-Delgado J, Manterola JM, Garcia-Planella E, et al.

Prospective, observational, crosssectional study of intestinal infections among acutely active inflammatory bowel disease patients.

Digestion. 2009;80(1):25–9.

78. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, Birgegård G, Danese S, Gisbert JP

European Consensus on the Diagnosis and Management of Iron Deficiency and Anaemia in Inflammatory Bowel Diseases.

J Crohns Colitis. 2015 Mar;9(3):211–22.

79. García-Erce JA, Gomollón F, Muñoz.Blood M.

Transfusion for the treatment of acute anaemia in inflammatory bowel disease and other digestive diseases.

World J Gastroenterol. 2009 October 7; 15(37): 4686–4694.

- 80. Gasche C, Berstad A, Befrits R, Beglinger C, Dignass A, Erichsen K, et al.**
Guidelines on the Diagnosis and Management of Iron Deficiency and Anemia in Inflammatory Bowel Diseases.
Inflamm Bowel Dis. 2007 Dec;13(12):1545–53.
- 81. Kaniewska M, Bartnik W, Gonciarz M, Kłopotcka M, Linke K, Małecka-Panas E, et al.**
Iron deficiency anaemia in patients with inflammatory bowel disease: National Consultant for Gastroenterology Working Group Recommendations.
Prz Gastroenterol. 2014;9(5):259–63.
- 82. Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, Chowers Y, et al.**
Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease.
J Crohns Colitis. 2014 Jun;8(6):443–68.
- 83. Dickinson RJ, Ashton MG, Axon AT, Smith RC, Yeung CK, Hill GL.**
Controlled trial of intravenous hyperalimentation and total bowel rest as an adjunct to the routine therapy of acute colitis.
Gastroenterology. 1980 Dec;79(6):1199–204.
- 84. Mantzaris GJ, Petraki K, Archavlis E, Amberiadis P, Kourteas D, Christidou A, et al.**
A prospective randomized controlled trial of intravenous ciprofloxacin as an adjunct to corticosteroids in acute, severe ulcerative colitis.
Scand J Gastroenterol. 2001 Sep;36(9):971–4.
- 85. Papapietro V, Mauran P.**
Nutrition parentérale : Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.
Dossier. 2000;XXI:1.
- 86. Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I, Driscoll I, et al.**
Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults.
Gut. 2011;60:571–607.

- 87. Marteau P, Seksik P, Beaugerie L, Bouhnik Y, Reimund JM, Gambiez L, Flourié B, et al.**
Recommandations pour la pratique Clinique dans le traitement de rectocolite ulcéro-hémorragique.
Gastroenterol clin biol. 2004;28:955–960.
- 88. Laharie D.**
Comment optimiser la prise en charge de la colite aigue grave?
Hepatogastro oncol dig. sept 2010;17(4) :21–27.
- 89. Casson DH, Davies SE, Thomson MA, Lewis A, Walker-Smith JA, Murch SH.**
Low-dose intravenous azathioprine may be effective in the management of acute fulminant colitis complicating inflammatory bowel disease.
Aliment Pharmacol Ther. 1999 Jul;13(7):891–5.
- 90. Thia KT, Mahadevan U, Feagan BG, Wong C, Cockeram A, Bitton A, et al.**
Ciprofloxacin or metronidazole for the treatment of perianal fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study.
Inflamm Bowel Dis. 2009 Jan;15(1):17–24.
- 91. Marteau P, Seksik P, Beaugerie L, Bouhnik Y, Reimund JM, Gambiez L, Flourié B, et al.**
Recommandations pour la pratique Clinique dans le traitement de rectocolite ulcéro-hémorragique.
Gastroenterol Clin Biol. 2004;28:955–960.
- 92. SACHAR D.**
Management of acute, severe ulcerative colitis.
J Dig Dis. 2012 Feb;13(2); 65–68.
- 93. Giannotta M, Tapete G, Giacomo E, Silvestri E, Milla M, et al.**
Thrombosis in inflammatory bowel diseases: what's the link?
Thrombosis J. 2015;13:14–23.
- 94. Koutroubakis IE.**
Therapy Insight: vascular complications in patients with inflammatory bowel disease.
Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. 2005 Jun;2(6):266–72.

95. Autenrieth DM, Baumgart DC.

Toxic Megacolon.

Inflamm Bowel Dis. 2012 Mar;18(3):584–91.

96. Khan AN, Macdonald S, Chandramohan H.

Toxic Megacolon Imaging.

Medscape. 2015 Sep 23.

97. Gan SI, Beck PL.

A new look at toxic megacolon: an update and review of incidence, etiology, pathogenesis, and management.

Am J Gastroenterol. 2003 Nov;98(11):2363–71.

98. Ausch C, Madoff RD, Gnant M, Rosen HR, Garcia-Aguilar J, Hölbling N, et al.

Aetiology and surgical management of toxic megacolon.

Colorectal Dis. 2006 Mar;8(3):195–201.

99. Present DH, Wolfson D, Gelernt IM, Rubin PH, Bauer J, Chapman ML.

Medical decompression of toxic megacolon by “rolling”. A new technique of decompression with favorable long-term follow-up.

J Clin Gastroenterol. 1988 Oct;10(5):485–90.

100. Knroki K, Masuda A, Uehara H, Kuroki A.

A new treatment for toxic megacolon.

Lancet. 1998 Mar 3;352(9130):782.

101. McIntyre PB, Powell-Tuck J, Wood SR, Lennard-Jones JE, LereBours E, Hecketsweiler P, et al .

Controlled trial of bowel rest in the treatment of acute severe colitis.

Gut. 1986 May; 27(5): 481–485.

102. Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, Griffiths AM.

Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression.

Clin Gastroenterol Hepatol. 2007 Jan;5(1):103–10.

103. **Kedia S, Ahuja V, Tandon R.**
Management of acute severe ulcerative colitis.
World J Gastrointest Pathophysiol. 2014 Nov 15;5(4):579–88.
104. **Abu-suboh AM, Casellas F, Vilaseca J, Malagelada JR.**
Response of first attack of inflammatory bowel disease requiring hospital admission to steroid therapy.
Rev Esp Enferm Dig. 2004 Aug;96(8):539–47.
105. **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 Aug;121(2):255–60.
106. **Kornbluth A, Marion JF, Salomon P, Janowitz HD.**
How effective is current medical therapy for severe ulcerative and Crohn's colitis?
J Clin Gastroenterol. 1995 Jun;20(4):280–4.
107. **Molnár T, Farkas K, Nyári T, Szepes Z, Nagy F, Wittmann T.**
Response to First Intravenous Steroid Therapy Determines the Subsequent Risk of Colectomy in Ulcerative Colitis Patients.
J Gastrointest Liver Dis. 2011 Dec;20(4):359–63.
108. **Malchow H, Steinhardt HJ, Lorenz-Meyer H, Strohm WD, Rasmussen S, Sommer H, et al.**
Feasability and effectiveness of a defined-formula diet regimen in treating active Crohn's disease. European Cooperative Crohn's Disease Study III.
Scand J Gastroenterol. 1990 Mar;25(3):235–44.
109. **Benazzato L, D'Inca R, Grigoletto F, Perissinotto E, Medici V, Angriman I, et al.**
Prognosis of severe attacks in ulcerative colitis: effect of intensive medical treatment.
Dig Liver Dis. 2004 Jul;36(7):461–6.
110. **Gelbmann CM.**
Position of treatment refractoriness in ulcerative colitis and Crohn's disease—Do we have reliable markers?
Inflamm Bowel Dis. 2000 May;6(2):123–31

111. **Munkholm P, Langholz E, Davidsen E, Binder V.**
Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease.
Gut. 1994 Mar;35(3):360-2.
112. **Abadía M, Casellas F, Vilaseca J, Malagelada JR.**
Response of first attack of inflammatory bowel disease requiring hospital admission to steroid therapy.
Rev Esp Enferm Dig. 2004 Aug;96(8):539-47.
113. **Carbonnel F.**
Prise en charge d'une rectocolite hémorragique sévère ou corticorésistante.
Gastroentérol Clin Biol. Avr 2007;31(4):398-403.
114. **Esteve M, Gisbert JP.**
Severe ulcerative colitis: At what point should we define resistance to steroids?
World J Gastroenterol. 2008 Sep 28;14(36):5504-7.
115. **Carbonnel F, Gargouri D, Lemann M, Beaugier L, Cattan S, Cosnes J, et al.**
Predictive factors of outcome of intensive intravenous treatment for attacks of ulcerative colitis.
Aliment Pharmacol Ther. 2000 Mar;14(3):273-9.
116. **De Saussure P, Soravia C, Morel P, Hadengue A.**
Low-dose oral microemulsion ciclosporin for severe, refractory ulcerative colitis.
Aliment Pharmacol Ther. 2005 Aug 1;22(3):203-8.
117. **Fernández-Bañares F, Bertrán X, Esteve-Comas M, Cabré E, Menacho M, Humbert P, et al.**
Azathioprine is useful in maintaining long-term remission induced by intravenous cyclosporine in steroid-refractory severe ulcerative colitis.
Am J Gastroenterol. 1996 Dec;91(12):2498-9.
118. **Sood A, Midha V, Sood N, Mehta V, Jain S, Garg S, et al.**
Cyclosporine in the treatment of severe steroid refractory ulcerative colitis: a retrospective analysis of 24 cases.
Indian J Gastroenterol. 2008 Nov-Dec;27(6):232-5.

119. Santos J, Baudet S, Casellas F, Guarner L, Vilaseca J, Malagelada JR.
Efficacy of Intravenous Cyclosporine for Steroid Refractory Attacks of Ulcerative Colitis.
J Clin Gastroenterol. 1995 Jun;20(4):285–9.
120. Simon M.
La ciclosporine dans les poussées sévères de rectocolite Hémorragique résistantes à la corticothérapie.
Côlon Rectum . 2012 Aug;6(3):194–196.
121. Message L, Bourreille A, Laharie D, Quinton A, Galmiche JP, Lamouliatte H, et al.
Efficacy of intravenous cyclosporin in moderately severe ulcerative colitis refractory to steroids.
Gastroenterol Clin Biol. 2005 Mar;29(3):231–5.
122. García-López S, Gomollón-García F, Pérez-Gisbert J.
Cyclosporine in the treatment of severe attack of ulcerative colitis: a systematic review.
Gastroenterol Hepatol. 2005 Dec;28(10):607–14.
123. Miyake N, Ando T, Ishiguro K, Maeda O, Watanabe O, Hirayama Y, et al.
Azathioprine is essential following cyclosporine for patients with steroid-refractory ulcerative colitis.
World J Gastroenterol. 2015 Jan 7;21(1):254–61.
124. Cheifetz AS, Stern J, Garud S, Goldstein E, Malter L, Moss AC, et al.
Cyclosporine is safe and effective in patients with severe ulcerative colitis.
J Clin Gastroenterol. 2011 Feb;45(2):107–12.
125. Weber A, Fein F, Koch, Anne-Claire S, Dupont-Gossart, Manton G, Heyd B, et al.
Treatment of Ulcerative Colitis Refractory to Steroid Therapy by Oral Microemulsion Cyclosporine (Neoral).
Inflamm Bowel Dis. 2006 Dec;12(12):1131–5.
126. Campbell S, Travis S, Jewell D.
Ciclosporin use in acute ulcerative colitis: a long-term experience.
Eur J Gastroenterol Hepatol. 2005 Jan;17(1):79–84.

127. **Navazo L, Salata H, Morales S, Dorta MC, Pérez F, de las Casas D, et al.**
Oral microemulsion cyclosporine in the treatment of steroid-refractory attacks of ulcerative and indeterminate colitis.
Scand J Gastroenterol. 2001 Jun;36(6):610-4.
128. **Actis GC, Lagget M, Rizzetto M, Fadda M, Palmo A, Pinna-Pintor M, et al.**
Long-term efficacy of oral micro emulsion cyclosporine for refractory ulcerative colitis.
Minerva Med. 2004 Feb;95(1):65-70.
129. **de Groen PC, Aksamit AJ, Rakela J, Forbes GS, Krom RA.**
Central nervous system toxicity after liver transplantation: the role of cyclosporine and cholesterol.
N Engl J Med. 1987 Oct 1;317(14):861-6.
130. **Van Assche G, D`Haens G, Noman M, Vermeire S, Hiele M, Asnong K, et al.**
Randomized double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis.
Gastroenterology. 2003 Oct;125(4):1025-31.
131. **Manz M, Michetti P, Seibold F, Rogler G, Beglinger C.**
Treatment algorithm for moderate to severe ulcerative colitis.
Swiss Med Wkly. 2011 Jun 27;141.
132. **Renna S, Cottone M, Orlando A.**
Optimization of the treatment with immunosuppressants and biologics in inflammatory bowel disease.
World J Gastroenterol. 2014 Aug 7;20(29):9675-90.
133. **Meier J, Sturm A.**
Current treatment of ulcerative colitis.
World J Gastroenterol. 2011 Jul 21;17(27):3204-12.
134. **Roblin X.**
Azathioprine : modalités et durée de prise en charge dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.
Hepatogastro oncol dig. 2010 Sep;17(4):9-19.

135. **Ng SC, Kamm MA.**
Therapeutic strategies for the management of ulcerative colitis.
Inflamm Bowel Dis. 2009 Jun;15(6):935–50.
136. **Ferrante M, Vermeire S, Katsanos KH, Noman M, Van Assche G, Schnitzler F, et al.**
Predictors of early response to infliximab in patients with ulcerative colitis.
Inflamm Bowel Dis. 2007 Feb;13(2):123–8.
137. **Kohn A, Daperno M, Armuzzi A, Cappello M, Biancone L, Orlando A, et al.**
Infliximab in severe ulcerative colitis: short-term results of different infusion regimens and long-term follow-up.
Aliment Pharmacol Ther. 2007 Sep 1;26(5):747–56.
138. **Lees CW, Heys D, Ho GT, Noble CL, Shand AG, Mowat C, et al.**
A retrospective analysis of the efficacy and safety of Infliximab as rescue therapy in acute severe ulcerative colitis.
Aliment Pharmacol Ther. 2007 Aug 1;26(3):411–9.
139. **Moskovitz DN, Van Assche G, Maenhout B, Arts J, Vermeire S, Rutgeerts P.**
Colectomy rates after cyclosporine induced remission: 7 years experience in ulcerative colitis.
Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4: 760–5.
140. **Moss AC, Peppercorn MA.**
Steroid-refractory severe ulcerative colitis: what are the available treatment options?
Drugs. 2008;68(9):1157–67.
141. **Ogata H, Matsui T, Nakamura M, Iida M, Takazoe M, Suzuki Y, et al.**
A randomized dose finding study of oral tacrolimus (FK506) therapy in refractory ulcerative colitis.
Gut. 2006 Sep;55(9):1255–62.
142. **Baumgart DC, Macdonald JK, Feagan B.**
Tacrolimus (FK506) for induction of remission in refractory ulcerative colitis.
Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jul 16;(3):CD007216.

143. **Baumgart DC, Pintooffl JP, Sturm A, Wiedenmann B, Dignass AU.**
Tacrolimus is safe and effective in patients with severe steroid-refractory or steroid dependent inflammatory bowel disease – 2a long-term followup.
Am J Gastroenterol. 2006 May ;101(5):1048–56.
144. **Cubiella Fernández J, Núñez Calvo L, González Vázquez E, García García MJ, Alves Pérez MT, Martínez Silva I, et al.**
Risk factors associated with the development of ischemic colitis.
World J gastroenterol. 2010 Sep 28;16(36):4564–9.
145. **Piton G, Dupont-Gossart A-C , Weber A, Herbein G, Viennet G, Manton G, et al.**
Severe systemic cytomegalovirus infections in patients with steroid-refractory ulcerative colitis treated by an oral microemulsion form of cyclosporine: Report of two cases.
Gastroenterol Clin Biol. 2008 May;32(5 Pt 1):460–4.
146. **Alves A, Panis Y, Bouhnik Y, Maylin V, Lavergne-Slove A, Valleur P.**
Subtotal colectomy for severe acute colitis: a 20-year experience of a tertiary care center with an aggressive and early surgical policy.
J Am Coll Surg. 2003 Sep;197(3):379–85.
147. **Arts J, D’Haens G, Zeegers M, Van Assche G, Hiele M, D’Hoore A, et al.**
Long-term outcome of treatment with intravenous cyclosporin in patients with severe ulcerative colitis.
Inflamm Bowel Dis. 2004 Mar;10(2):73–8.
148. **Panis Y.**
Traitement chirurgical de la rectocolite hémorragique.
DIU des MICI. 2010;Semaine 23.
149. **Rowe FA, Walker JH, Karp LC, Vasiliauskas EA, Plevy SE, Targan SR .**
Factors predictive of response to cyclosporine treatment for severe, steroid-resistant ulcerative colitis.
Am J Gastroenterol. 2000 Aug;95(8):2000–8.

150. **Aceituno M, Garcia Planella E, Heredia C, Zabana Y, Feu F, Domenech E, et al.**
Steroid refractory Ulcerative Colitis: Predictive Factors of Response to Cyclosporine and Validation in an Independent Cohort.
Inflamm Bowel Dis. 2008 Mar;14(3):347–52.
151. **Walch A, Meshkat M, Vogelsang H, Novacek G, Dejaco C, Angelberger S, et al.**
Long-term outcome in patients with ulcerative colitis treated with intravenous cyclosporine A is determined by previous exposure to thiopurines.
J Crohns Colitis. 2010 Oct;4(4):398–404.
152. **Sharkey L, Bredin F, Nightingale A, Parkes M.**
The use of Cyclosporin A in acute steroid-refractory ulcerative colitis: Long term outcomes.
J Crohns Colitis. 2011 Apr;5(2):91–4.
153. **Ardizzone S, Maconi G, Russo A, Imbesi V, Colombo E, Bianchi Porro G.**
Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis.
Gut. 2006 Jan;55(1):47–53.
154. **Roblin X, Potier P.**
Place de l’infliximab dans les MICI.
Mini-rev hépatogastro. Fev 2007;14:33–41.
155. **Flamant M, Boureille A.**
Biothérapie et MICI : anti-TNF et nouvelles cibles thérapeutiques.
Rev Med Int. Dec 2007;28(12):852–861.
156. **Aubin F, Barthelemey H.**
Adalimumab.
Ann dermatol vénérol. 8 Nov 2011;138:842–844.
157. **Roblin X.**
Prise en charge des MICI : une vision nouvelle des thérapeutiques plus ciblées.
Hépatogastro Oncol Dig. Fev 2007;14(1):3–5.

158. Guo Y, Lu N, Bai A.
Clinical use and mechanisms of infliximab treatments in inflammatory bowel disease: a recent update.
Bio Med Research Inter. 2013 Jan;2013:9.
159. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al.
Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease.
N Engl J Med. 2004 Feb 26;350(9):876–8.
160. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanss J et al.
Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis.
N Engl J Med. 2005 Dec 8;353(23):2462–76.
161. Armuzzi A, De Pascalis B, Lupascu A, Fedeli P, Leo D, Mentella MC, et al.
Infliximab in the treatment of steroid-dependent ulcerative colitis.
Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2004 Sep–Oct;8(5):231–3.
162. Gavalas E, Kountouras J, Stergiopoulos C, Zavos C, Gisakis D, Nikolaidis N, et al.
Efficacy and safety of infliximab in steroid-dependent ulcerative colitis patients.
Hepatogastroenterology. 2007 Jun;54(76):1074–9.
163. Laharie D, Bourreille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y, Filippi J, et al.
Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial.
Lancet. 2012 Dec 1;380(9857):1909–15.
164. Ochsenkuhn T, Sackmann M, Goke B.
Infliximab for acute, not steroidrefractory ulcerative colitis: a randomized pilot study.
Eur J Gastroenterol Hepatol. 2004 Nov;16(11):1167–71.
165. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanss J, et al.
Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab.
Gastroenterology. 2009 Oct;137(4):1250–60.

166. Sandborn WJ, Assche G, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf DC, et al.
Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate to severe ulcerative colitis.
Gastroenterology. 2012 Feb;142(2):257–65.
167. Lv R, Qiao W, Wu Z, Wang Y, Dai S, Liu Q, et al.
Tumor Necrosis Factor Alpha Blocking Agents as Treatment for Ulcerative Colitis Intolerant or Refractory to Conventional Medical Therapy: A Meta-Analysis.
PLoS One. 2014 Jan 27;9(1):e86692.
168. Seow CH, Newman A, Irwin SP, Steinhart AH, Silverberg MS, Greenberg GR.
Trough serum infliximab: a predictive factor of clinical outcome for infliximab treatment in acute ulcerative colitis.
Gut. 2010 Jan;59(1):49–54.
169. Kohn A, Prantera C, Pera A, Cosentino R, Sostegni R, Daperno M.
Infliximab in the treatment of severe ulcerative colitis: a follow-up study.
Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2004 Sep–Oct;8(5):235–7.
170. Sjöberg M, Magnuson A, Björk J, Benoni C, Almer S, Friis-Liby I, et al.
Infliximab as rescue therapy in hospitalised patients with steroid-refractory acute ulcerative colitis: a long-term follow-up of 211 Swedish patients.
Aliment Pharmacol Ther. 2013 Aug;38(4):377–87.
171. Mañosa M, López San Román A, Garcia-Planella E, Bastida G, Hinojosa J, Gonzalez Lama Y et al.
Infliximab rescue therapy after cyclosporin failure in steroid-refractory ulcerative colitis.
Digestion. 2009; 80(1):30–5.
172. Chaparro M, Burgueño P, Iglesias E, Panés J, Muñoz F, Bastida G, et al.
Infliximab salvage therapy after failure of ciclosporin in corticosteroid-refractory ulcerative colitis: A multicentre study.
Aliment Pharmacol Ther. 2012 Jan;35(2):275–83.

173. **Maser EA, Deconda D, Lichtiger S, Ullman T, Present DH, Kornbluth A.**
Cyclosporine and infliximab as rescue therapy for each other in patients with steroid-refractory ulcerative colitis.
Clin Gastroenterol Hepatol. 2008 Oct;6(10):1112-6.
174. **Leblanc S, Allez M, Seksik P, Flourié B, Peeters H, Dupas JL et al.**
Successive treatment with cyclosporine and infliximab in steroid-refractory ulcerative colitis.
Am J Gastroenterol. 2011 Apr;106(4):771-7.
175. **Monterubbianesi R, Armuzzi A, Papi C, Daperno M, Marrollo, Biancone L, et al.**
Infliximab for severe ulcerative colitis: short-term and one year outcome of three dose regimen. An Italian multicentre open-label study.
Gastroenterology. 2009;138(1):S685.
176. **Venu M, Naik AS, Ananthakrishnan AN.**
Early infliximab infusion in hospitalised severe UC patients: one year outcome.
Gastroenterology 2009; 136 (1): A201.
177. **Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, et al.**
A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease.
N Engl J Med. 1997 Oct 9;337(15):1029-35.
178. **Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, et al.**
Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease.
N Engl J Med. 1999 May 6;340(18):1398-405.
179. **Gaertner WB, Decanini A, Mellgren A, Lowry AC, Goldberg SM, Madoff RD, et al.**
Does infliximab infusion impact results of operative treatment for Crohn's perianal fistulas?
Dis Colon Rectum. 2007 Nov;50(11):1754-60.
180. **Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Cosnes J.**
Predictors of Crohn's disease.
Gastroenterology. 2006 Mar;130(3):650-6.

- 181. Rouibaa F, Dini N, Addoui T, Bekkar M, Saouab R, Filali FZ, et al.**
L'intérêt de la biothérapie dans la prise en charge des maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin : expérience d'un service hospitalier marocain.
Rev Mar Mal App Dig. juin 2013;15:5-10.
- 182. Peyrin-Biroulet L.**
Comment optimiser un traitement par anti-TNF.
Mini Rev Hépatogastro. Jun 2008;15(1):26-31.
- 183. Gibson DJ, Heetun ZS, Redmond CE, Nanda KS, Keegan D, Byrne K, et al.**
An Accelerated Infliximab Induction Regimen Reduces the Need for Early Colectomy in Patients With Acute Severe Ulcerative Colitis.
Clin Gastroenterol Hepatol. 2015 Feb;13(2):330-335.
- 184. Mould DR, Green B.**
Pharmacokinetics and pharmacodynamics of monoclonal antibodies: concepts and lessons for drug development.
BioDrugs. 2010 Feb 1;24(1):23-39.
- 185. Wolbink GJ, Voskuyl AE, Lems WF, de Groot E, Nurmohamed MT, Tak PP, et al.**
Relationship between serum trough infliximab levels, pretreatment C reactive protein levels, and clinical response to infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis.
Ann Rheum Dis. 2005 May;64(5):704-7.
- 186. Ordas I, Mould DR, Feagan BG, Sandborn WJ..**
Anti-TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: pharmacokinetics-based dosing paradigms.
Clin Pharmacol Ther. 2012 Apr;91(4):635-46.
- 187. Chapman CG, Bochenek A, Stein AC, Rubin DT.**
Use of Serum Infliximab Level Prior to Cyclosporine Salvage Therapy in Severe Ulcerative Colitis.
ACG Case Rep J. 2014 Apr 4;1(3):148-50.

188. Jones JL, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L, Baidoo L, Devlin S, Melmed GY, et al.
Effects of Concomitant Immunomodulator Therapy on Efficacy and Safety of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy for Crohn's Disease: A Meta-analysis of Placebo-controlled Trials.
Clin Gastroenterol Hepatol. 2015 Jun 30. pii: S1542-3565(15)00910-6.
189. Siegel CA, Marden SM, Persing SM, Larson RJ, Sands BE.
Risk of Lymphoma Associated With Combination Anti-Tumor Necrosis Factor and Immunomodulator Therapy for the Treatment of Crohn's Disease: A Meta-Analysis.
Clin Gastroenterol Hepatol. 2009 Aug;7(8):874-81.
190. Kedia S, Ahuja V, Tandon R.
Management of acute severe ulcerative colitis.
World J Gastrointest Pathophysiol. 2014 Nov 15;5(4):579-88
191. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanss J, et al.
Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab.
Gastroenterology. 2009 Oct;137(4):1250-60.
192. Reinisch W¹, Wang Y, Oddens BJ, Link R.
C-reactive protein, an indicator for maintained response or remission to infliximab in patients with Crohn's disease: a post-hoc analysis from ACCENT I.
Aliment Pharmacol Ther. 2012 Mar;35(5):568-76.
193. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, Noman M, Arijis I, Van Assche G, et al.
Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort.
Gut. 2009 Apr;58(4):492-500.
194. Ben-Horin S, Chowers Y.
Review article: loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease.
Aliment Pharmacol Ther. 2011 May;33(9):987-95.
195. Yanai H, Hanauer SB.
Assessing response and loss of response to biological therapies in IBD.
Am J Gastroenterol. 2011 Apr;106(4):685-98.

196. Melchior C.

Etude rétrospective de l'efficacité des traitements anti-TNF alpha et des stratégies d'optimisation dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin [thèse].

Rouen: Faculté de Médecine de Rouen; 2013.82p.

197. Allez M, Karmiris K, Louis E, Van Assche G, Ben-Horin S, Klein A, et al.

Report of the ECCO pathogenesis workshop on anti-TNF therapy failures in inflammatory bowel diseases: Definitions, frequency and pharmacological aspects.

J Crohns Colitis. 2010 Oct;4(4):355-66.

198. Gisbert JP, Panes J.

Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review.

Am J Gastroenterol. 2009 Mar;104(3):760-7.

199. Peters CP, Eshuis EJ, Toxopeus FM, Hellemons ME, Jansen JM, D'Haens GR, et al.

Adalimumab for Crohn's disease: long-term sustained benefit in a population-based cohort of 438 patients.

J Crohns Colitis. 2014 Aug;8(8):866-75.

200. Billioud V, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L.

Loss of response and need for adalimumab dose intensification in Crohn's disease: a systematic review.

Am J Gastroenterol. 2011 Apr;106(4):674-84.

201. D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PD, Vermeire S, Gassull M, Chowers Y, et al.

The London position statement of the world congress of Gastroenterology on Biological therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organization: when to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response?

Am J Gastroenterol. 2011 Feb;106(2):199-212.

202. Siegel CA, Melmed GY.

Predicting response to anti-TNF agents for the treatment of crohn's disease.

Therap Adv Gastroenterol. 2009 Jul;2(4):245-51.

203. Ben-Horin S, Kopylov U, Chowers Y.
Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease.
Autoimmun Rev. 2014 Jan;13(1):24–30.
204. Romberg-Camps MJ, Dagnelie PC, Kester AD, Hesselink-van de Kruijs MA, Cilissen M, Engels LG, et al.
Influence of phenotype at diagnosis and of other potential prognostic factors on the course of inflammatory bowel disease.
Am J Gastroenterol. 2009 Feb;104(2):371–83.
205. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GM, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al.
Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease.
N Engl J Med. 2010 Apr 15;362:1383–1395.
206. Maser EA, Villela R, Silverberg MS, Greenberg GR.
Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease.
Clin Gastroenterol Hepatol. 2006 Oct;4(10):1248–54.
207. Colombel JF, Sandborn WJ, Allez M, Dupas JL, Dewit O, D'Haens G, et al.
Association between plasma concentrations of certolizumab pegol and endoscopic outcomes of patients with Crohn's disease.
Clin Gastroenterol Hepatol. 2014 Mar;12(3):423–31.
208. Vaughn BP, Sandborn WJ, Cheifetz AS.
Biologic Concentration Testing in Inflammatory Bowel Disease.
Inflamm Bowel Dis. 2015 Jun;21(6):1435–42.
209. Roblin X, Marotte H, Rinaudo M, Del Tedesco E, Moreau A, Phelip JM, et al.
Association between pharmacokinetics of adalimumab and mucosal healing in patients with inflammatory bowel diseases.
Clin Gastroenterol Hepatol. 2014 Jan;12(1):80–84.

210. Paul S, Del Tedesco E, Marotte H, Rinaudo-Gaujous M, Moreau A, Phelip JM, et al.
Therapeutic drug monitoring of infliximab and mucosal healing in inflammatory bowel disease: a prospective study.
Inflamm Bowel Dis. 2013 Nov;19(12):2568–76.
211. Kopylov U, Ben-Horin S, Seidman E.
Therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease.
Ann Gastroenterol. 2014; 27(4): 304–312.
212. Ben-Horin S, Yavzori M, Katz L, Kopylov U, Picard O, Fudim E, et al.
The immunogenic part of infliximab is the (Fab') (2), but measuring antibodies to the intact infliximab molecule is more clinically useful.
Gut. 2011 Jan;60(1):41–8.
213. Yamada A, Sono K, Hosoe N, Takada N, Suzuki Y.
Monitoring functional serum antitumor necrosis factor antibody level in Crohn's disease patients who maintained and those who lost response to anti-TNF.
Inflamm Bowel Dis. 2010 Nov;16(11):1898–904.
214. Rojas JR, Taylor RP, Cunningham MR, Rutkoski TJ, Vennarini J, Jang H, et al.
Formation, distribution, and elimination of infliximab and anti-infliximab immune complexes in cynomolgus monkeys.
J Pharmacol Exp Ther. 2005 May;313(2):578–85.
215. Hanauer SB, Wagner CL, Bala M, Mayer L, Travers S, Diamond RH, et al.
Incidence and importance of antibody responses to infliximab after maintenance or episodic treatment in Crohn's disease.
Clin Gastroenterol Hepatol. 2004 Jul;2(7):542–53.
216. Maser EA, Villela R, Silverberg MS, Greenberg GR.
Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease.
Clin Gastroenterol Hepatol. 2006 Oct;4(10):1248–54.

217. **Ungar B, Chowers Y, Yavzori M, Picard O, Fudim E, Har-Noy O, et al.**
The temporal evolution of antidrug antibodies in patients with inflammatory bowel disease treated with infliximab.
Gut. 2014 Aug;63(8):1258-64.
218. **Pariente B, Pineton de Chambrun G, Krzysiek R, Desroches M, Louis G, De Cassan C, et al.**
Trough levels and antibodies to infliximab may not predict response to intensification of infliximab therapy in patients with inflammatory bowel disease.
Inflamm Bowel Dis. 2012 Jul;18(7):1199-206.
219. **Altwegg R, Vincent T.**
TNF Blocking Therapies and Immuno_monitoring in Patients with Inflammatory Bowel Disease.
Mediators Inflamm. 2014;2014:172821.
220. **Feagan BG, Singh S, Lockton S.**
Novel infliximab (IFX) and antibody-to-infliximab (ATI) assays are predictive of disease activity in patients with Crohn's disease (CD).
Gastroenterology. 2012;142:114-5.
221. **V ande Casteele N, Khanna R, Levesque BG, Stitt L, Zou GY, Singh S, et al.**
Individualised infliximab treatment using therapeutic drug monitoring: a prospective controlled trough level adapted infliximab treatment (TAXIT) trial.
Gut. 2014;0:1-7.
222. **Vaughn B, Patwardhan V, Moss A, Sandborn J, Cheifetz S.**
Prospective therapeutic drug monitoring to optimizing infliximab (IFX) maintenance therapy in patients with inflammatory bowel disease.
Gastroenterology. 2014;146(5):S-54.
223. **Vaughn B, Sandborn W, Cheifetz A.**
Infliximab quantitation with reflex to antibodies to infliximab, serum.
Inflamm Bowel Dis. 2015 Jun;21(6):1-2.

224. **Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, et al.**
Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC I trial.
Gastroenterology. 2006 Feb;130(2):323–33.
225. **Jilani NZ, Akobeng AK.**
Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial.
J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2008 Feb;46(2):226–7.
226. **Mazor Y, Almog R, Kopylov U, Ben Hur D, Blatt A, Dahan A, et al.**
Evaluating adalimumab drug and antibody levels as predictors of clinical and laboratory response in Crohn's disease patients.
Aliment Pharmacol Ther. 2014 Sep;40(6):620–8.
227. **Laharie D, Bourreille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y, Filippi J, et al.**
Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial.
Lancet. 2012 Dec 1;380(9857):1909–15.
228. **Mocciaro F, Renna S, Orlando A, Rizzuto G, Sinagra E, Orlando E, et al.**
Cyclosporine or infliximab as rescue therapy in severe refractory ulcerative colitis: Early and long-term data from a retrospective observational study.
J Crohns Colitis. 2012 Jul;6(6):681–6.
229. **Kim EH, Kim DH, Park SJ, Hong SP, Kim TI, Kim WH, et al.**
Infliximab versus Cyclosporine Treatment for Severe Corticosteroid-Refractory Ulcerative Colitis: A Korean, Retrospective, Single Center Study.
Gut Liver. 2015 Sep 23;9(5):601–6.
230. **Carbonnel F, Gargouri D, Beaugerie L, Lémann M, Cattan S, Cosnes J, et al.**
Predictive factors of outcome of intensive intravenous treatment for severe ulcerative colitis.
Aliment Pharmacol Ther. 2000 Mar;14(3):273–9.

231. **Nelson R, Liao C, Fichera A, Rubin DT, Pekow J.**
Rescue therapy with cyclosporine or infliximab is not associated with an increased risk for post-operative complications in patients hospitalized for severe, steroid-refractory ulcerative colitis.
Inflamm Bowel Dis. 2014 Jan;20(1):14–20.
232. **D'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, et al.**
Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial.
Lancet. 2008 Feb 23;371(9613):660–7.
233. **Ogata H, Matsui T, Nakamura M, Iida M, Takazoe M, Suzuki Y, et al.**
A randomised dose finding study of oral tacrolimus therapy in refractory ulcerative colitis.
Gut. 2006 Sep;55(9):1255–62.
234. **Inoue T, Murano M, Narabayashi K, Okada T, Nouda S, Ishida K, et al.**
The Efficacy of Oral Tacrolimus in Patients with Moderate/Severe Ulcerative Colitis not receiving Concomitant Corticosteroid Therapy.
Intern Med. 2013;52(1):15–20.
235. **Schmidt KJ, Herrlinger KR, Emmrich J, Barthel D, Koc H, Lehnert H, et al.**
Short-term efficacy of tacrolimus in steroid-refractory ulcerative colitis – experience in 130 patients.
Aliment Pharmacol Ther. 2013 Jan;37(1):129–36.
236. **Yamamoto S, Nakase H, Mikami S, Inoue S, Yoshino T, Takeda Y et al.**
Long-term effect of tacrolimus therapy in patients with refractory ulcerative colitis.
Aliment Pharmacol Ther. 2008 Sep 1;28(5):589–97.
237. **Minami N, Yoshino T, Matsuura M, Koshikawa Y, Yamada S, Toyonaga T, et al.**
Tacrolimus or infliximab for severe ulcerative colitis: short-term and long-term data from a retrospective observational study.
BMJ Open Gastroenterol. 2015 Feb 20;2(1):e000021.

238. **Mc Sharry K, Dalzell AM, Leiper K, El-Matary W.**
Systematic review: the role of tacrolimus in the management of Crohn's disease.
Aliment Pharmacol Ther. 2011 Dec;34(11-12):1282-94.
239. **Plevy S, Salzberg B, Van Assche G, Regueiro M, Hommes D, Sandborn W, et al.**
A phase I study of visilizumab, a humanized anti-CD3 monoclonal antibody, in severe steroid-refractory ulcerative colitis.
Gastroenterology. 2007 Nov;133(5):1414-22.
240. **Kaplan GG, McCarthy EP, Ayanian JZ, Korzenik J, Hodin R, Sands BE.**
Impact of hospital volume on postoperative morbidity and mortality following a colectomy for ulcerative colitis.
Gastroenterology. 2008 Mar;134(3):680-7.
241. **Dayan B, Turner D.**
Role of surgery in severe ulcerative colitis in the era of medical rescue therapy.
World J Gastroenterol. 2012 Aug 7;18(29):3833-8.
242. **Baik SH, Kim WH.**
A Comprehensive Review of Inflammatory Bowel Disease Focusing on Surgical Management.
J Korean Soc Coloproctol. 2012 Jun;28(3):121-31.
243. **Randall J, Singh B, Warren BF, Travis SP, Mortensen NJ, George BD.**
Delayed surgery for acute severe colitis is associated with increased risk of postoperative complications.
Br J Surg. 2010 Mar;97(3):404-9.
244. **Zer M, Wolloch Y, Dintsman M.**
Pitfalls in the surgical management of fulminating ulcerative colitis.
Dis Colon Rectum. 1972 Jul-Aug;15(4):280-7.
245. **Bell RL, Seymour NE.**
Laparoscopic treatment of fulminant ulcerative colitis.
Surg Endosc. 2002 Dec;16(12):1778-82.

246. **Marcello PW, Milsom JW, Wong SK, Brady K, Goormastic M, Fazio VW.**
Laparoscopic total colectomy for acute colitis. A case control study.
Dis Colon Rectum. 2001 Oct;44(10):1441-5.
247. **Pappalardo E, Pautrat K, Duval H, Valleur P.**
Colectomie subtotale par laparoscopie pour colite aiguë grave.
J Chir. 2007 Mar;144(2):139-142.
248. **Marceau C, Alves A, Ouaisi M, Bouhnik Y, Valleur P, Panis Y.**
Laparoscopic subtotal colectomy for acute or severe colitis complicating inflammatory bowel disease: a case-matched study in 88 patients.
Surgery. 2007 May;141(5):640-4.
249. **Scalone O, Bonaventure C, Pasquier D, Faucheron JL.**
Faut-il réaliser une biopsie hépatique per-opératoire systématique chez tous les malades opérés pour rectocolite hémorragique?
Gastroenterol Clin Biol. Jan 2003; 27(1): 94-9.
250. **Hyman NH, Cataldo P, Osler T.**
Urgent subtotal colectomy for severe inflammatory bowel disease.
Dis Colon Rectum. 2005 Jan;48(1):70-3.
251. **Bennis M, Tiret E.**
Surgical management of ulcerative colitis.
Langenbecks Arch Surg. 2012 Jan;397(1):11-7.
252. **Berard P.**
Le traitement de la recto-colite ulcéro-hémorragique.
Rapport du 86e Congrès Français de Chirurgie. Paris:Masson ;1984.
253. **Andersson P, Söderholm JD.**
Surgery in ulcerative colitis: indication and timing.
Dig Dis. 2009;27(3):335-40.

254. **Lichtenstein GR, Cohen R, Yamashita B, Diamond RH.**
Quality of life after proctocolectomy with ileoanal anastomosis for patients with ulcerative colitis.
J Clin Gastroenterol. 2006 Sep;40(8):669–77.
255. **Ma C, Crespín M, Proulx MC, DeSilva S, Hubbard J, Prusinkiewicz M, et al.**
Postoperative complications following colectomy for ulcerative colitis: A validation study.
BMC Gastroenterol. 2012 Apr 27;12:39.
256. **Olsen KO, Joelsson M, Laurberg S, Oresland T.**
Fertility after ileal pouchanal anastomosis in women with ulcerative colitis.
Br J Surg. 1999 Apr;86(4):493–5.
257. **Regimbeau JM, Panis Y, Pocard M, Bouhnik Y, Lavergne-Slove A, Rufat P, et al.**
Long-term results of ileal pouch–anal anastomosis for colorectal Crohn’s disease.
Dis Colon Rectum. 2001 Jun;44(6):769–78.
258. **Autenrieth DM, Baumgart DC.**
Toxic Megacolon.
Inflamm Bowel Dis. 2012 Mar;18(3):584–91.
259. **Mcintyre PB, Powell-Tuck J, Wood SR, Lennard-Jones JE, Lerebours E, Hecketsweiler P, et al.**
Controlled trial of bowel rest in the treatment of severe acute colitis.
Gut. 1986 May;27(5):481–5.
260. **Present DH, Wolfson D, Gelernt IM, Rubin PH, Bauer J, Chapman ML.**
The medical management of toxic megacolon: technique of decompression with favorable long term follow-up.
J Clin Gastroenterol. 1988 Oct;10(5):485–90.
261. **Levy E.**
Le syndrome de colite aiguë grave et ses éléments de pronostic (100 cas).
Gastroenterol Clin Biol. 1979;3:637–646.

262. **Swaminath A, Taunk R, Lawlor G.**
Use of methotrexate in inflammatory bowel disease in 2014: A User's Guide.
World J Gastrointest Pharmacol Ther. 2014 Aug 6;5(3):113–21.
263. **Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, Steinhart AH, et al.**
A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease.
N Engl J Med. 2000 Jun 1;342(22):1627–32.
264. **Fraser AG, Morton D, McGovern D, Travis S, Jewell DP.**
The efficacy of methotrexate for maintaining remission in inflammatory bowel disease.
Aliment Pharmacol Ther. 2002 Apr;16(4):693–7.
265. **Lémann M, Zenjari T, Bouhnik Y, Cosnes J, Mesnard B, Rambaud JC, et al.**
Methotrexate in Crohn's disease: long-term efficacy and toxicity.
Am J Gastroenterol. 2000 Jul;95(7):1730–4.
266. **Wahed M, Louis-Auguste JR, Baxter LM, Limdi JK, Mc Cartney SA, Lindsay JO, et al.**
Efficacy of methotrexate in Crohn's disease and ulcerative colitis patients unresponsive or intolerant to azathioprine /mercaptopurine.
Aliment Pharmacol Ther. 2009 Sep 15;30(6):614–20.
267. **Feagan BG, McDonald JW, Panaccione R, Enns RA, Bernstein CN, Ponich TP, et al.**
Methotrexate in combination with infliximab is no more effective than infliximab alone in patients with Crohn's disease.
Gastroenterology. 2014 Mar;146(3):681–688.
268. **Vermeire S, Noman M, Van Assche G, Baert F, D'Haens G, Rutgeerts P.**
Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease.
Gut. 2007 Sep;56(9):1226–31.
269. **Khan N, Abbas AM, Moehlen M, Balart L.**
Methotrexate in ulcerative colitis: a nationwide retrospective cohort from the Veterans Affairs Health Care System.
Inflamm Bowel Dis. 2013 Jun;19(7):1379–83.

270. Herfarth HH, Osterman MT, Isaacs KL, Lewis JD, Sands BE.

Efficacy of Methotrexate in Ulcerative Colitis: Failure or Promise.

Inflamm Bowel Dis. 2010 Aug;16(8):1421–30.

271. Prey S, Paul C.

Effect of folic or folinic acid supplementation on methotrexate-associated safety and efficacy in inflammatory disease: a systematic review.

Br J Dermatol. 2009 Mar;160(3):622–8.

272. Te HS, Schiano TD, Kuan SF, Hanauer SB, Conjeevaram HS, Baker AL.

Hepatic effects of long-term methotrexate use in the treatment of inflammatory bowel disease.

Am J Gastroenterol. 2000 Nov;95(11):3150–6.



أَقْسِمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

أَنْ أَر_اقِبَ اللَّهَ فِي مِهْنَتِي.

وَأَنْ أَصُونُ حَيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي كَافَّةِ أَطْوَارِهَا فِي كُلِّ الظُّرُوفِ وَالْأَحْوَالِ بِإِذْلٍ وَسَعِي فِي اسْتِنْقَازِهَا مِنْ الْهَلَكَ وَالْمَرَضِ وَالْأَلَمِ وَالْقَلَقِ.

وَأَنْ أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كَرَامَتَهُمْ، وَأَسْتُرَ عَوْرَتَهُمْ، وَأَكْتُمَ سِرَّهُمْ.

وَأَنْ أَكُونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللَّهِ، بِإِذْلٍ رِعَايَتِي لِلْقَرِيبِ وَالْبَعِيدِ، لِلصَّالِحِ وَالطَّالِحِ، وَالصَّدِيقِ وَالْعَدُوِّ.

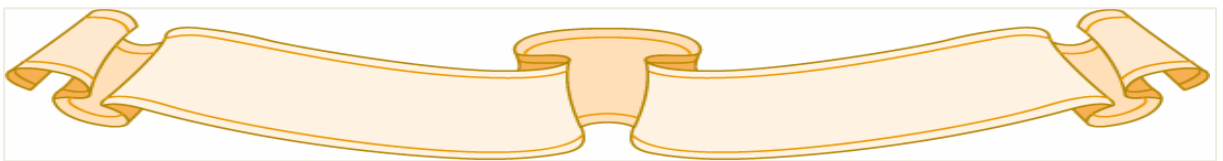
وَأَنْ أَثَابِرَ عَلَى طَلَبِ الْعِلْمِ، أُسَخِّرَهُ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ. لَا لِأَذَاهِ.

وَأَنْ أُؤَقِّرَ مَنْ عَلَّمَنِي، وَأُعَلِّمَ مَنْ يَصْغُرَنِي، وَأَكُونَ أَخًا لِكُلِّ زَمِيلٍ فِي الْمِهْنَةِ الطَّبِيبَةِ

مُتَعَاوِنِينَ عَلَى الْبِرِّ وَالتَّقْوَى.

وَأَنْ تَكُونَ حَيَاتِي مِصْدَاقَ إِيمَانِي فِي سِرِّي وَعَلَانِيَتِي، نَقِيَّةً مِمَّا يُشِينُهَا تَجَاهَ اللَّهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

وَاللَّهُ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدٌ



أطروحة رقم 02

سنة 2016

إدارة الانتكاسات الشديدة أثناء أمراض التهابات الأمعاء المزمنة

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2016/01/08

من طرف

السيدة منية أيت الجزار

المزداة في 21 فبراير 1989 بأزميز

طبيبة داخلية بالمستشفى الجامعي محمد السادس مراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية :

علاج بيولوجي - سيكلوسبورين - استئصال القولون - علاج بالستيرويدات
مرض كرون - انتكاسة شديدة - التهاب القولون التقرحي.

اللجنة

الرئيسة

ل. السعدوني

السيدة

المشرفة

أستاذة في الطب الباطني

السيدة

خ. أكراتي

السيدة

أستاذة في طب الجهاز الهضمي

م. والي إدريسي

السيدة

أستاذة مبرزة في الطب الإشعاعي

ص. أباه

أستاذة مبرزة في علم وظائف الأعضاء

الحكام