

Traitement des maladies inflammatoires : état actuel et perspectives

L'origine des maladies inflammatoires intestinales est encore inconnue et leur traitement, le plus souvent, symptomatique et suspensif, en dehors de la chirurgie dans la rectocolite hémorragique. La thérapeutique médicamenteuse est la même pour la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn : dérivés des 5-aminosalicylates dans les formes bénignes, corticothérapie pour les formes sévères. Dans les cas de maladie de Crohn résistants aux corticoïdes, la nutrition artificielle est utile, entérale ou parentérale. En cas de rechutes fréquentes ou de dépendance aux corticoïdes, les immunosuppresseurs peuvent être indiqués. Dans les formes graves ou anciennes, on doit parfois recourir à la chirurgie, avec coloproctectomie totale pour la rectocolite hémorragique — qui permet une guérison définitive — et résections segmentaires dans la maladie de Crohn. Dans ce dernier cas, le taux de rechutes post-chirurgicales est d'environ 50 % à 10 ans ; en fait, les examens endoscopiques montrent un taux très élevé de rechute anatomique quelques mois déjà après l'acte chirurgical.

Marc Lémann

Malgré les travaux nombreux qui leur sont consacrés, l'étiologie des maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin (MICI) est encore mystérieuse. Le traitement de ces affections repose donc sur des bases empiriques et reste purement suspensif, si l'on fait exception de la chirurgie dans la rectocolite hémorragique. De façon presque paradoxale, le clinicien dispose pourtant aujourd'hui d'un large éventail de traitements, qu'il peut ajuster à chaque situation selon la gravité de la maladie, sa

topographie et son évolutivité. Son objectif est double : il doit réduire à zéro la mortalité car il s'agit de maladies bénignes qui frappent des sujets jeunes, et il doit assurer aux patients une qualité de vie aussi proche que possible de la normale en dépit du caractère chronique de ces affections, et des traitements parfois contraignants auxquels il faut recourir. On utilise les mêmes médicaments dans la rectocolite hémorragique et dans la maladie de Crohn, mais celle-ci y est souvent moins sensible, oblige à utiliser des posologies plus fortes et conduit volontiers à une escalade plus

ADRESSE

M. Lémann : *docteur en médecine*. Service de gastro-entérologie, hôpital Saint-Louis, 1, rue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France.

rapide dans la gamme thérapeutique. En revanche, le traitement chirurgical des deux affections est fondamentalement différent. Dans la rectocolite hémorragique en effet, l'exérèse complète du côlon et du rectum permet d'obtenir une guérison définitive : la chirurgie doit donc être proposée dès que les contraintes ou les risques de la maladie et du traitement deviennent excessifs. Dans la maladie de Crohn, la résection d'une zone malade est constamment suivie, à plus ou moins long terme, d'une récurrence sur un autre segment digestif, généralement au voisinage immédiat de la résection. Bien que la chirurgie soit parfois indispensable et un bon moyen d'obtenir une rémission prolongée, on hésite souvent à proposer une intervention dans cette affection, et l'on a recours à des traitements médicaux plus « agressifs ».

non par voie systémique : pour qu'il parvienne sur le site des lésions (le plus souvent colique ou iléo-colique), il est donc nécessaire qu'il traverse une partie ou la totalité de l'intestin grêle sans y être absorbé. La sulfasalazine limite fortement l'absorption par le grêle grâce à la liaison azoïque du 5-ASA à la sulfapyridine, la séparation des deux molécules s'effectuant dans la lumière colique sous l'effet de l'azo-réductase bactérienne. Malheureusement, c'est aussi à la partie sulfamidée (sulfapyridine) que l'on attribue une grande part des effets indésirables de la sulfasalazine. Souvent mineurs, ces effets secondaires constituent malgré tout une gêne à l'utilisation de ce médicament à fortes doses. Plusieurs « astuces » chimiques ou galéniques ont donc été élaborées au cours de ces dernières années pour éliminer la sulfapyridine (Tableau II). Une première idée a été de coupler le 5-ASA à une autre molécule : différentes associations ont été mises au point, parmi lesquelles l'azo-disalicylate, ou olsalazine, qui comporte deux molécules de 5-ASA unies par une liaison azoïque. Une autre idée a consisté à enrober le 5-ASA d'un film protecteur qui est détruit dans l'intestin distal et le côlon sous l'effet des variations du pH intraluminal : ainsi furent proposées différentes formes de mésalazine à libération intestinale retardée. Les avantages de ces nouveaux produits sont évidents : meilleure tolérance autorisant l'utilisation de doses de 5-ASA deux ou trois fois plus fortes, possibilité d'être actif sur l'intestin grêle avec la mésalazine à libération intestinale retardée.

Dans la rectocolite hémorragique, de nombreuses études ont montré que tous les dérivés du 5-ASA étaient efficaces pour contrôler les poussées d'intensité modérée [2-4]. Au décours de ces poussées, la prise de ces médicaments diminue significativement le nombre des rechutes. Aux doses utilisées dans ces essais thérapeutiques, aucun bénéfice de tel ou tel dérivé n'apparaît en terme d'efficacité : selon les études, on obtient un taux de réponse compris entre 50 et 70 %. Les dérivés du 5-ASA sont donc très largement utilisés dans ces indications, sous forme orale lorsque les lésions atteignent la partie proximale

Thérapeutiques médicamenteuses

Leur but est de contrôler les poussées, de prévenir les rechutes après l'obtention d'une rémission, et de traiter certaines complications (Tableau I). Aucun médicament n'est capable d'atteindre ces objectifs en toutes circonstances, et il faut généralement faire appel à des combinaisons de plusieurs médicaments, utilisés simultanément ou de façon séquentielle.

Les médicaments à visée anti-inflammatoire

On utilise essentiellement les dérivés salicylés et les corticoïdes. Plusieurs inhibiteurs spécifiques de médiateurs de l'inflammation sont aussi à l'étude actuellement.

• Les dérivés salicylés

La sulfasalazine est le médicament le plus ancien de cette famille. Elle est constituée de l'association de deux molécules, la sulfapyridine et l'acide 5-aminosalicylique (5-ASA), unies par une liaison azoïque. Depuis la publication d'Azad Kahn [1] en 1977 comparant l'efficacité du 5-ASA, de la sulfapyridine et de la sulfasalazine administrés sous forme de lavements, il est admis que c'est le 5-ASA qui est la partie active de la molécule. L'action du 5-ASA s'exerce directement sur la muqueuse intestinale, et

RÉFÉRENCES

1. Azad Kahn AK, Piris J, Truelove SC. An experiment to determine the active therapeutic moiety of sulphasalazine. *Lancet* 1977 ; 2 : 892-5.
2. Schroeder KW, Remain WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. *N Engl J Med* 1987 ; 317 : 1625-9.
3. Malchow H, Ewe K, Brandes JW, et al. European cooperative Crohn's disease study (ECCDS) : results of drug treatment. *Gastroenterology* 1984 ; 86 : 249-66.
4. Summers RW, Switz DM, Session JT, et al. National cooperative Crohn's disease study : results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979 ; 77 : 847-69.
5. Singleton J, Gitnick G, Hanauer S, et al. Response of Crohn's disease to oral Pentasa (controlled-release mesalazine) as a function of disease location and prior therapy : results of a multicenter study. *Gastroenterology* 1991 ; 100 : 251A.
6. Gendre JP, Mary JY, Florent C, et al. Does Pentasa prevent relapses in quiescent Crohn's disease ? A multicenter placebo-controlled trial (161 patients). *Gastroenterology* 1991 ; 100 : 171A.
7. Prantera C, Pallone F, Brunetti G, Cottone M, Miglioli M and the Italian study group. Oral 5-aminosalicylic acid (Asacol) in the maintenance treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1992 ; 102 : 363-8.
8. Ginsberg AL, Davis ND, Nochomovitz LE. Placebo-controlled trial of ulcerative colitis with 4-aminosalicylic acid. *Gastroenterology* 1992 ; 102 : 448-52.

Tableau I		
PRINCIPALES INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES AU COURS DES MALADIES INFLAMMATOIRES CRYPTOGENÉTIQUES DE L'INTESTIN		
Indications	Traitements actuellement utilisés	Traitements à l'étude
Poussées aiguës	salicylés corticoïdes	anti-leucotriènes anti-PAF budesonide
Poussée grave, forme corticorésistante	corticoïdes à forte dose nutrition artificielle** chirurgie	ciclosporine méthotrexate
Prévention de nouvelles poussées après mise en rémission	salicylés	anti-leucotriènes
Forme chronique active et/ou corticodépendante	azathioprine ou 6-MP* nutrition artificielle** chirurgie	méthotrexate* aphérèse lymphocytaire
Localisation ano-périnéale de la maladie de Crohn	métronidazole** corticoïdes chirurgie	ciprofloxacine**

* Essentiellement ou ** exclusivement utilisé dans la maladie de Crohn.

Tableau II		
LES DÉRIVÉS SALICYLÉS UTILISÉS PAR VOIE ORALE		
Nom de spécialité (laboratoire)	Nature de la préparation	Posologie
Salazopyrine® (Pharmacia)	sulfapyridine et 5-ASA réunis par une liaison azoïque	2 à 4 g (0,8 à 1,6 g de 5-ASA)
Dipentum® (Roger Bellon)	olsalazine : deux molécules de 5-ASA réunies par une liaison azoïque	1,5 à 2 g
Pentasa® (Ferring)	mésalazine en microgranules enrobés d'éthylcellulose à libération pH-dépendante	2 à 4 g
Claversal® (SKB) Salofalk® (Falk) Asacol® (Tillots) Rowasa® (Latema)	mésalazine enrobée d'une résine acrylique soluble à pH 6 ou 7 (non disponible en France)	2 à 4 g

du côlon, ou sous forme de lavements ou de suppositoires dans les formes distales.

Dans les poussées de la maladie de Crohn, la sulfasalazine est sans doute moins efficace, les essais thérapeutiques ne permettant pas toujours de montrer une supériorité par rapport au placebo ; de plus, après obtention d'une rémission, ce médicament ne prévient pas les rechutes. Des résultats encourageants [5] ont été obtenus récemment avec la mésalazine à libération intestinale retardée utilisée à forte dose (4 g/jour), mais le taux

de réponse reste encore insuffisant (43 % à 4 mois de traitement). Deux essais contrôlés contre placebo ont montré que la prise de ce médicament au décours des poussées, à la dose de 2 ou 2,4 g/jour, diminuait le risque de rechute [6, 7] ; cependant, cet effet protecteur n'était obtenu dans une de ces études [6] que chez les malades traités au sortir immédiat d'une poussée, et non chez ceux qui étaient depuis plus de trois mois. S'il se confirme, ce résultat constituera un progrès notable dans le traitement de fond de la maladie de

Crohn car, jusqu'à présent, seule l'azathioprine s'était montrée capable d'un tel effet préventif.

Dans l'ensemble, les dérivés du 5-ASA sont peu toxiques, ce qui justifie leur utilisation en première intention dans les formes modérées de MICI. Les effets secondaires les plus fréquents sont une intolérance digestive (nausée, inconfort abdominal) ou des céphalées. Ces complications, bénignes, sont malgré tout à l'origine d'interruptions du traitement dont le taux a été réduit de plus de moitié grâce aux nouveaux dérivés du

5-ASA. L'olsalazine entraîne, en revanche, une diarrhée dans 5 à 30 % des cas, due à un effet sécrétoire du médicament, ce qui limite son intérêt, en particulier aux fortes doses nécessaires en traitement d'attaque. La sulfasalazine n'a pas perdu toutes ses indications : de façon un peu mystérieuse, il semble en effet que la sulfapyridine soit sa moitié active dans les rhumatismes axiaux, y compris lorsqu'ils sont associés à une MICI.

Malgré une efficacité comparable à celle du 5-ASA dans la rectocolite hémorragique et un moindre coût, l'acide 4-amino-salicylique (4-ASA) ou PAS n'a pas bénéficié jusqu'à présent du même intérêt de la part des firmes pharmaceutiques. Du fait d'une absorption grêlique, il a surtout été utilisé sous forme de lavements. Un travail récent dans la rectocolite hémorragique suggère cependant une efficacité de ce dérivé sous une forme orale à libération intestinale retardée [8].

• Les corticoïdes

Ils constituent le traitement le plus rapidement efficace des poussées de Crohn, dans toutes les localisations de MICI [4, 9, 10]. Par voie orale, on utilise la prednisone ou la prednisolone à la dose

de 0,75 à 1 mg/kg/jour pendant quelques semaines, puis la posologie est progressivement réduite jusqu'à l'arrêt. Dans les formes coliques distales, on utilise aussi des lavements de corticoïdes, en privilégiant les dérivés ayant une faible absorption colique (métsulfobenzoate de prednisolone, pivalate de tixocortol) pour obtenir un effet purement topique. A l'opposé, dans les poussées les plus sévères, il est habituel de recourir à la voie parentérale durant les premiers jours. Lorsqu'elle est utilisée à dose suffisante, la corticothérapie permet de contrôler les poussées de MICI dans près de 90 % des cas (figure 1). L'efficacité est immédiate et souvent spectaculaire sur les symptômes. Dans la maladie de Crohn, elle est plus lente et incomplète sur les lésions anatomiques que l'on peut surveiller grâce à l'endoscopie. Toutefois, une étude récente a montré que la cicatrisation des lésions n'était pas un élément déterminant pour l'évolution ultérieure de la maladie : ce critère ne doit donc pas être pris en compte pour ajuster le traitement [11]. Une corticodépendance se développe au cours de la décroissance des doses dans 20 à 30 % des cas. Chez les malades que l'on parvient à sevrer de corticoïdes, une récurrence se produit dans plus de la moitié des cas

RÉFÉRENCES

9. Modigliani R, Mary JY, Simon JF, et al. Clinical, biological and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. *Gastroenterology* 1990 ; 98 : 811-8.

10. Modigliani R. État actuel du traitement médicamenteux des maladies inflammatoires de l'intestin. In : Modigliani R. *Progrès en gastroentérologie*. Paris : Doin, 1988 : 126-49.

11. Landi B, N'Guyen-Anh T, Cortot A, et al. Endoscopic monitoring of Crohn's disease treatment : a prospective, randomized clinical trial. *Gastroenterology* 1992 ; 102 : 1647-53.

12. Present DH, Meltzer SJ, Walke A, Korelitz RI. Short and long term toxicity to 6-mercaptopurine in the management of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1980 ; 302 : 981-7.

13. Lémann M, Bonhomme P, Bitoun A, Messing B, Modigliani R, Rambaud JC. Traitement de la maladie de Crohn par l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine. Etude rétrospective chez 126 malades. *Gastroenterol Clin Biol* 1990 ; 14 : 548-54.

14. Kinlen LJ, Sheil AGR, Peto J, Doll R. Collaborative United Kingdom-Australasian study of cancer in patients treated with immunosuppressive drugs. *Br Med J* 1979 ; 2 : 1461-6.

15. Brynskov J, Freund L, Rasmussen SN, et al. A placebo-controlled, double blind, randomized trial of cyclosporine therapy in active chronic Crohn's disease. *N Engl J Med* 1989 ; 321 : 845-50.

16. Archambault A, Feagan B, Fedorak R, et al. The Canadian Crohn's relapse prevention trial (CCRPT). *Gastroenterology* 1992 ; 102 : 591A.

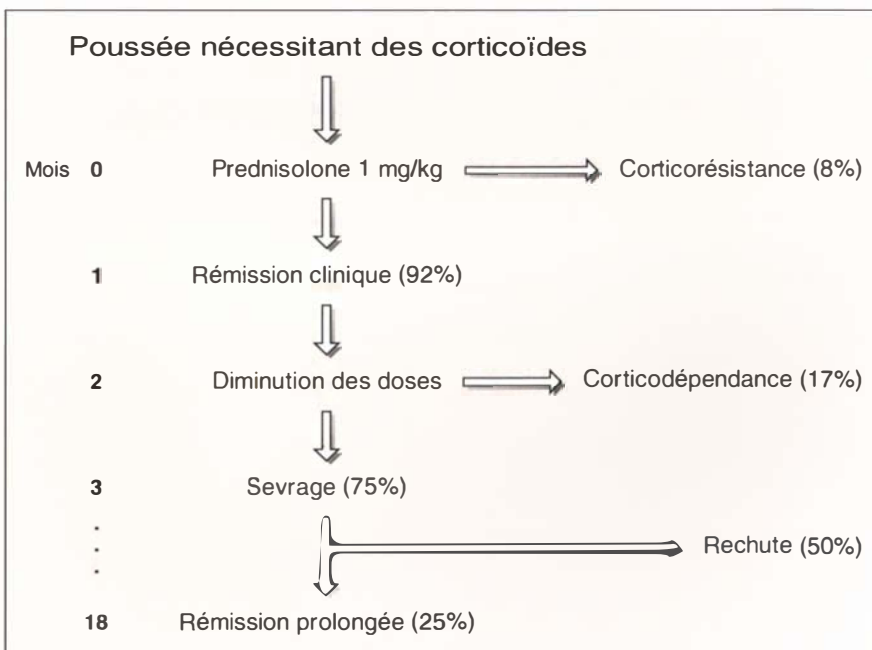


Figure 1. Résultats du traitement des poussées de maladie de Crohn par les corticoïdes. (D'après une étude du GETAID chez 142 malades [8].)

Tableau III
IMMUNOSUPPRESSEURS UTILISÉS AU COURS DE LA MALADIE DE CROHN

Médicament	Indications	Délai d'action	Principaux effets secondaires
Azathioprine et 6-mercaptopurine	formes chroniques actives, corticodépendantes, lésions ano-périnéales sévères	3 mois ou plus	cytopénie, pancréatite, hépatite, troubles digestifs, éruption lymphome
Méthotrexate	échecs de l'azathioprine formes corticorésistantes	1 mois	lésions muqueuses fibrose hépatique malformations fœtales pneumopathies
Ciclosporine	formes corticorésistantes colites graves	15 jours	insuffisance rénale HTA, hypokaliémie hypertrichose hypertrophie gingivale lymphome

dans l'année qui suit. Le maintien de faibles doses de corticoïdes, compatibles avec un minimum d'effets secondaires (en pratique, moins de 15 mg/jour), ne semble pas efficace pour éviter ces rechutes. L'apparition d'effets secondaires est une limitation majeure à l'utilisation de corticoïdes par voie orale : à court terme, ce sont les modifications de l'apparence physique qui sont le plus redoutées par les jeunes malades ; sur des périodes plus longues, on craint surtout les effets osseux. Pour limiter ces inconvénients, une recherche s'est développée autour de nouveaux corticoïdes, pris par la bouche, mais dont l'action systémique est limitée par une faible absorption intestinale (formes galéniques à délitement iléo-colique, comparables aux nouveaux dérivés du 5-ASA), et/ou par une forte extraction lors du premier passage hépatique (budésonide). Il reste toutefois à démontrer que ces corticoïdes à action topique pris par voie orale sont aussi efficaces que ceux agissant par voie systémique.

• *Autres médicaments anti-inflammatoires*

Le zileuton est un inhibiteur spécifique des leucotriènes B₄. Un taux élevé de ce médiateur est présent dans la muqueuse colique pathologique au cours des MICI. Sur des modèles animaux de colites expérimentales, le zileuton s'est montré efficace pour limiter les lésions induites par des toxiques. Dans la rectocolite

hémorragique, des résultats préliminaires ont confirmé une action bénéfique du zileuton, en fait assez limitée. D'autres antagonistes spécifiques de médiateurs de l'inflammation (thromboxane, PAF-acéther) sont actuellement à l'étude.

Les immunosuppresseurs

Longtemps considérés avec méfiance par les cliniciens en raison d'un risque carcinologique mal connu, les immunosuppresseurs sont plus largement utilisés dans la maladie de Crohn depuis quelques années. L'azathioprine ou son métabolite actif, la 6-mercaptopurine, sont les médicaments de référence de cette classe de traitement ; plus récemment, la ciclosporine et le méthotrexate ont également été utilisés (Tableau III). D'autres immunosuppresseurs, plus sélectifs, seront sans doute testés dans les MICI au cours des prochaines années.

• *L'azathioprine et la 6-mercaptopurine*

Après quelques controverses initiales, l'efficacité de ces médicaments dans la maladie de Crohn est actuellement bien établie [4, 12, 13]. La posologie utilisée est de 2 à 2,5 mg/kg/jour pour l'azathioprine, et de 1,5 mg/kg/jour pour la 6-mercaptopurine. L'effet bénéfique n'est pas immédiat, et peut n'apparaître qu'après plusieurs mois de traitement. Du fait de ce délai, ces médicaments sont peu

utilisés pour contrôler les poussées sévères corticorésistantes mais plutôt pour réduire les besoins en corticoïdes dans les formes chroniques actives corticodépendantes : cet objectif est atteint dans 60 à 70 % des cas. Une fois la rémission obtenue, la poursuite du traitement permet de diminuer le taux de rechute à moins de 20 % à la fin de la première année. A l'arrêt du traitement, la maladie semble reprendre son cours évolutif ; certains auteurs ont proposé de réduire progressivement la posologie, mais il n'existe pas d'étude prouvant le bien-fondé de cette attitude. L'azathioprine et la 6-mercaptopurine sont également efficaces dans la rectocolite hémorragique, mais leurs indications y sont plus réduites du fait du recours plus facile à la chirurgie. Les effets secondaires de ces médicaments (Tableau III) limitent en effet leur usage : ils contraignent à interrompre définitivement le traitement dans 5 à 10 % des cas. Le risque de lymphome, certainement faible (deux cas de lymphomes cérébraux publiés dans la littérature au cours de MICI), représente en fait le frein le plus important à l'extension des indications. Chez le malade transplanté rénal, ce risque est présent dès les premières années de traitement [14] ; l'arrêt de l'immunosuppresseur pourrait faciliter la régression du lymphome. L'azathioprine et la 6-mercaptopurine sont théoriquement contre-indiquées

RÉFÉRENCES

17. Lichtiger S, Present DH. Preliminary report : cyclosporin in treatment of severe active ulcerative colitis. *Lancet* 1990 ; 336 : 16-9.
18. Kozarek RA, Patterson DJ, Gelfand MD, Botoman VA, Ball TJ, Wilske KR. Methotrexate induces clinical and histologic remission in patients with refractory inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med* 1989 ; 110 : 353-6.
19. Kozarek RA, Patterson DJ, Gelfand MD, Ball TJ, Botoman VA. Long-term use of methotrexate in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1992 ; 102 : 648A.
20. Arora S, Katkov WN, Cooley J, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of methotrexate in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1992 ; 102 : 591A.
21. Bicks RO, Groshart KO. The current status of T-lymphocyte apheresis (TLA) treatment of Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 1989 ; 11 : 136-8.
22. Lerebours E, Modigliani R, Florent C, René E and the GETAID. Controlled trial of the efficacy of lymphocyte apheresis in preventing relapse in Crohn's disease patients. *Gastroenterology* 1991 ; 100 : A224.
23. Scott ADN, Richtie JK, Philips RKS. Blood transfusion and recurrent Crohn's disease. *Br J Surg* 1991 ; 78 : 455-8.
24. Deusch K, Reiter C, Mauthe B, Riethmuller G, Classen M. Chimeric monoclonal anti-CD4 antibody therapy proves effective for treating inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1992 ; 102 : 615A.
25. Bernstein LH, Frank MS, Brandt IJ, Boley SJ. Healing of perineal Crohn's disease with metronidazole. *Gastroenterology* 1980 ; 79 : 357-65.

en cas de grossesse ; en fait, il n'existe pas de preuve de cette toxicité et ils sont parfois utilisés dans cette circonstance, bien que l'on ignore le risque pour la deuxième génération. Le mécanisme d'action de la 6-mercaptopurine, métabolite actif de l'azathioprine, est mal connu. Au niveau circulant, les cellules K et NK sont les plus diminuées, avec une baisse progressive de l'activité cytotoxique, après plusieurs mois de traitement. Dans la maladie de Crohn, une corrélation entre efficacité clinique et diminution de l'activité cytotoxique T a été montrée. On ignore, en revanche, l'effet de la 6-mercaptopurine sur l'immunité locale, au niveau intestinal.

• La ciclosporine

Un essai contrôlé avait suggéré l'efficacité de la ciclosporine (5 mg/kg/jour) dans des formes chroniques actives de maladie de Crohn [15]. Cet essai n'était pas pleinement convainquant car les malades inclus ne représentaient pas une sélection des cas les plus sévères, et l'effet de la ciclosporine n'était pas spectaculaire, des rechutes survenant fréquemment à l'arrêt du traitement. Une plus large étude canadienne (300 malades) vient de s'achever et conclut à l'absence totale d'efficacité de la ciclosporine dans des indications similaires [16]. L'intérêt potentiel de ce médicament est qu'il agit rapidement, en quelques jours : il pourrait donc trouver une bonne indication dans les poussées graves de MICI, en cas d'échec des corticoïdes, si la chirurgie doit être évitée car trop mutilante ; des essais non contrôlés plaident pour l'utilisation de la ciclosporine en de telles circonstances [17]. La toxicité rénale de la ciclosporine limite, en revanche, son utilisation prolongée, et il sera préférable d'envisager un relais par l'azathioprine dès la rémission obtenue.

• Le méthotrexate

L'équipe américaine de Kozarek utilise ce médicament depuis plusieurs années chez des malades cortico-dépendants ou corticorésistants, y compris après échec de l'azathioprine, avec un taux de réussite proche de 80 % et un bénéfice à long terme chez deux tiers des malades [18, 19].

La posologie est semblable à celle utilisée dans d'autres affections bénignes comme le psoriasis ou la polyarthrite rhumatoïde : 25 mg/semaine par voie intramusculaire puis relais par voie orale à dose décroissante. Le délai d'action est inférieur à un mois. Ces bons résultats ne sont que partiellement confirmés par une étude contrôlée récente [20], et par l'expérience d'autres centres. La durée du traitement n'est pas encore définie car il existe un risque théorique de fibrose hépatique pour des doses cumulées supérieures à 1,5 g, correspondant à plus d'un an de traitement. La prise de méthotrexate implique de plus une contraception rigoureuse en raison du danger de malformation fœtale, et cette obligation est une gêne notable à son utilisation dans la population des MICI.

• Autres traitements immunologiques

Plusieurs essais contrôlés ont clairement démontré l'absence totale d'efficacité du lévamisole, considéré comme « immunostimulant » non spécifique. Des résultats encourageants ont été initialement obtenus avec les aphèreses lymphocytaires T [21] : en fait, une étude contrôlée récente, sans être totalement négative, ne confirme pas cette première impression [22]. Quelques publications ont rapporté des améliorations cliniques après transfusion d'immunoglobulines, mais ce traitement n'a jamais été testé de façon rigoureuse. En 1989, une équipe anglaise a publié un travail rétrospectif montrant un effet spectaculaire de la transfusion sanguine administrée lors d'interventions dans des maladies de Crohn : le taux de rechute à cinq ans chez les malades transfusés était en effet de 19 % contre 59 % chez les non-transfusés. Une étude récente portant sur un bien plus grand nombre de malades n'a pas confirmé ce résultat [23]. Récemment, une équipe munichoise a aussi rapporté une expérience préliminaire avec un anticorps monoclonal anti-CD4 chimérique (MT 412) : dix malades ont été traités avec succès, le recul n'étant cependant que de quelques mois [24]. Le traitement semblait bien supporté, malgré une diminution franche et durable des lymphocytes T4 circulants.

Les agents anti-infectieux

- *Le métronidazole*

Plusieurs essais contrôlés contre placebo ont montré que cet antibiotique avait un effet bénéfique dans les poussées modérées de maladie de Crohn. En fait, cette efficacité est loin d'être spectaculaire et le métronidazole est surtout utilisé dans les localisations ano-périnéales de la maladie [25]. Ce traitement ne doit pas être prolongé au delà de quelques mois en raison d'un fort risque de neuropathie. Le mécanisme d'action du métronidazole est mal connu : son spectre d'action antibiotique est limité à certains germes anaérobies, largement représentés dans la lumière intestinale, mais dont le rôle au cours de la maladie de Crohn n'est pas démontré. Le métronidazole posséderait également des propriétés immunodépressives.

- *Les anti-tuberculeux*

Souvent invoquée, la responsabilité dans la maladie de Crohn d'une mycobactérie atypique — *M. paratuberculosis* — est loin d'être établie. Les essais thérapeutiques combinant plusieurs anti-tuberculeux, sans être totalement négatifs [26], n'ont pas pleinement convaincu jusqu'à ce jour, et ces traitements, dont la tolérance n'est pas toujours excellente, sont peu utilisés. Cet échec ne condamne pas définitivement cette voie thérapeutique : l'efficacité de ces médicaments

sur *M. paratuberculosis* est peut-être insuffisante, ou la durée du traitement trop courte.

Les thérapeutiques nutritionnelles

Les techniques de nutrition artificielle sont appliquées avec succès depuis plus de vingt ans dans la maladie de Crohn sans que l'on sache précisément quel est le mécanisme de leur action. Schématiquement, il existe deux théories : celle d'une « mise au repos » du tube digestif, l'effet bénéfique étant attribué à l'interruption du flux intestinal d'« antigènes alimentaires », et la théorie nutritionnelle, qui fait jouer un rôle prépondérant à la reconstitution des « défenses naturelles » grâce à la correction du déficit nutritionnel. L'efficacité rapide de la nutrition parentérale totale [27], excluant toute alimentation orale, plaide en faveur de la première théorie. On peut en rapprocher les résultats obtenus avec la nutrition entérale élémentaire [28], qui comporte l'administration par sonde gastrique d'un mélange constitué de protéines entièrement hydrolysées sous forme d'acides aminés. Mais plusieurs études contrôlées ont aussi montré que la prise orale de suppléments nutritifs ou l'administration par sonde d'une alimentation entérale « polymérique » avaient également un effet bénéfique sur le cours de la maladie [28]. Lors d'une étude com-

parant les différentes méthodes de nutrition artificielle, aucune différence significative n'a été trouvée [24] : tout au plus notait-on une légère tendance en faveur de la nutrition parentérale, comparée à la nutrition entérale, élémentaire ou non (70 % contre 60 % d'amélioration). Le débat reste donc ouvert, mais il est peu probable que la réponse vienne de nouveaux essais thérapeutiques, en raison du nombre important de malades qu'il conviendrait d'inclure pour trancher la question. Quel que soit le mécanisme de leur action, les thérapeutiques nutritionnelles sont un atout précieux dans le traitement de la maladie de Crohn. Les principales indications figurent dans le *Tableau IV*. Le choix de la technique de nutrition est guidé par le contexte clinique, mais aussi par les habitudes et les possibilités de chaque centre. Chez l'adulte, la durée du traitement est habituellement de 3 à 6 semaines. L'objectif est de contrôler la poussée, tout en restaurant l'état nutritionnel. A l'arrêt de la nutrition, la maladie retrouve son cours naturel, la durée du traitement n'influant pas sur son évolution ultérieure. Chez l'enfant, des périodes de nutrition artificielle plus longues sont parfois réalisées pour corriger un retard de croissance. Au cours de la rectocolite hémorragique, les indications de la nutrition artificielle sont très limitées : ce traitement est en effet inefficace pour contrôler les poussées sévères de la

Tableau IV

THERAPEUTIQUES NUTRITIONNELLES UTILISEES DANS LA MALADIE DE CROHN

Méthode	Principe	Principaux inconvénients	Indications
Nutrition entérale polymérique	Administration orale ou par une sonde gastrique de suppléments nutritifs	Hospitalisation initiale sonde gastrique (±) effet symptomatique incomplet	Poussées modérées + corticorésistance ou corticodépendance
Nutrition entérale élémentaire exclusive	Administration continue par sonde d'un mélange nutritif comportant un hydrolysat complet de protéines (acides aminés)	Hospitalisation initiale alimentation orale interdite sonde gastrique correction imparfaite de la dénutrition	Poussées modérées à sévères + corticorésistance ou corticodépendance
Nutrition parentérale exclusive	Administration nocturne de solutés nutritifs par cathéter placé dans la veine cave supérieure	Hospitalisation prolongée en centre spécialisé (± possible à domicile) alimentation orale interdite risque septique, thrombotique	Poussées sévères + corticorésistance fistules externes sténoses digestives

RÉFÉRENCES

26. Kohn A, Prantera C, Mangiarroti R, Luzi C, Andreolia G. Antimycobacterial therapy and Crohn's disease : a randomized placebo controlled trial. *Gastroenterology* 1992 ; 102 : A647.
27. Dickinson RJ, Ashton MG, Axon ATR, *et al.* Controlled trial of intravenous hyperalimentation and total bowel rest as an adjunct to the routine therapy of acute colitis. *Gastroenterology* 1980 ; 79 : 1199-204.
28. Greenberg GR, Fleming CR, Jeejeebhoy KN, *et al.* Controlled trial of bowel rest and nutritional support in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1985 ; 88 : A1405.
29. Truclove SC, Willoughby CP, Lee EG, Kettlewell MA. Further experience in the treatment of severe attacks of ulcerative colitis. *Lancet* 1978 ; 2 : 1087-8.
30. Nicholls RJ, Moskowitz RL, Sheperd NA. Restorative proctocolectomy with ileal reservoir. *Br J Surg* 1985 ; 73 : 576-9.
31. Kodner IJ, Fry RK, Fleshman JW. The surgical management of inflammatory bowel disease. *Curr Op Gastroenterol* 1990 ; 6 : 547-56.
32. Rutgeerts P, Goboos K, Peeters M, *et al.* Effect of fecal stream diversion on recurrence of Crohn's disease in the neoterminal ileum. *Lancet* 1991 ; 338 : 771-4.
33. Florent C, Cortot A, Quandale P, *et al.* Placebo-controlled trial of Claversal® in the prevention of early endoscopic relapse after « curative » resection for Crohn's disease. *Gastroenterology* 1992 ; 102 : 623A.
34. Rutgeerts P, Peeters M, Hiele M, *et al.* A placebo controlled trial of metronidazole for recurrence prevention of Crohn's disease after resection of the terminal ileum. *Gastroenterology* 1992 ; 102 : 688A.

maladie [27]. La nutrition parentérale est parfois utilisée sur de courtes périodes, à titre purement symptomatique.

La chirurgie

Rectocolite hémorragique

Dans la recto-colite hémorragique, la chirurgie est indiquée dans les poussées graves, ne répondant pas rapidement à un traitement médical intensif. L'indication doit être portée sans retard [29], car c'est dans cette circonstance qu'on peut observer une mortalité liée à des complications, perforation colique surtout. La décision opératoire peut être facilitée par l'endoscopie, qui montre la sévérité des lésions anatomiques. Dans les formes chroniques actives, souvent corticodépendantes, ou chez les malades présentant des rechutes à brefs intervalles justifiant de longues périodes de corticoïdes, la chirurgie doit aussi être envisagée, en balance avec l'azathioprine. Enfin, du fait du risque de cancer colo-rectal, certains proposent l'intervention chez les malades dont les lésions sont étendues sur le côlon et évoluent depuis plus de 10-15 ans. Chez ces malades, on peut aussi pratiquer une surveillance endoscopique régulière du rectum et du côlon, avec de multiples biopsies, et n'envisager l'intervention qu'en cas de signes histologiques de dysplasie sévère, mais cette attitude nécessite l'assurance d'une bonne coopération de la part du malade. L'intervention chirurgicale au cours de la rectocolite hémorragique comporte toujours une colectomie totale. Jusqu'au début des années 1980, le chirurgien avait ensuite le choix entre deux attitudes : l'exérèse du rectum et de l'anus, qui permettait la guérison définitive de la maladie au prix d'une iléostomie définitive, ou leur conservation avec la confection d'une anastomose iléo-rectale, ce qui laissait subsister une rectite et le risque ultérieur de cancer rectal. On dispose aujourd'hui d'une alternative nouvelle [30] : l'exérèse colo-rectale complète avec anastomose iléo-anales, en confectionnant un réservoir avec la partie terminale de l'iléon. Cette intervention guérit la maladie en préservant l'anus naturel. Elle donne un confort de vie acceptable mais expose à une complication

dont l'origine est mystérieuse, la « pouchite », caractérisée par une inflammation aiguë du réservoir, heureusement réversible sous traitement par le métronidazole. L'anastomose iléo-anales avec réservoir s'est imposée comme l'intervention de choix dans la rectocolite hémorragique, en particulier chez les sujets jeunes, et lorsque la maladie de Crohn a été formellement exclue. Lorsque le rectum est peu malade et que sa surveillance ultérieure est possible, certains chirurgiens restent fidèles à l'anastomose iléo-rectale en raison du moins grand nombre de selles et de la continence parfaite qu'elle procure [31].

Maladie de Crohn

La plupart des malades souffrant de maladie de Crohn seront également opérés : près de 90 % après 15 ans. La chirurgie est indiquée en cas de complication aiguë (perforation, abcès, occlusion) ou dans les poussées sévères, en cas d'échec du traitement médical. Il faut également poser l'indication dans les formes très évolutives, lorsque le geste chirurgical envisagé est limité et peut permettre d'éviter des traitements médicaux lourds (corticothérapie prolongée à forte dose, immunosuppresseurs). Les interventions chirurgicales les plus courantes sont des résections iléales ou iléo-coliques droites. Elles doivent être aussi économiques que possible pour limiter le risque de grêle court. Il est en effet bien établi qu'il est inutile et dangereux pour la fonction intestinale de pratiquer des exérèses passant au large des lésions. Certaines interventions permettent même de lever des sténoses sans imposer de résection (stricturoplasties) lorsque les méthodes de dilatation endoscopique ont échoué. En cas d'atteinte colique diffuse, on peut être amené à réaliser une colectomie totale avec anastomose iléo-rectale, ou parfois une coloproctectomie avec iléostomie définitive en cas de lésions ano-périnéales sévères. En revanche, l'anastomose iléo-anales est classiquement contre-indiquée dans la maladie de Crohn du fait des risques d'une récurrence sur l'iléon et l'anus. La menace d'une récurrence est en effet un motif pour freiner les indications chirurgicales dans la maladie de Crohn, au profit

des traitements médicaux. Des travaux récents ont montré que si le taux de rechute clinique après la résection d'une zone malade n'était que de 50 % à 10 ans, on observait en fait la réapparition de lésions endoscopiques chez près de 80 % des malades au bout d'un an, cette récurrence étant généralement située immédiatement en amont de l'anatomose digestive, et sa sévérité étant bien corrélée à la précocité de la rechute clinique [32]. Des travaux sont actuellement en cours pour déterminer si la prise d'un médicament au décours de la chirurgie est susceptible de retarder cette rechute. Les premiers résultats avec le 5-ASA ou le métronidazole sont malheureusement décevants [33, 34].

Conclusion

La diversité des traitements utilisés dans les MICI (anti-inflammatoires, immunosuppresseurs, anti-infectieux, nutritionnels...) est un bon reflet de l'ignorance dans laquelle nous sommes de l'origine de ces maladies. Malgré l'existence de formes graves, menaçant la vie, la rectocolite hémorragique a, aux yeux des médecins et des malades, une image plus favorable en raison de l'extension des lésions à un seul segment digestif, et de son caractère toujours contrôlable, au besoin par la chirurgie. Il faut toutefois connaître l'existence de formes apparemment bénignes, car limitées au côlon distal, mais dont les symptômes peuvent être très invalidants par leur chronicité et leur résistance à toutes les thérapeutiques médicales. La maladie de Crohn offre un plus large éventail de situations. De nombreux malades font des poussées non graves, aisément contrôlées par les médicaments et suffisamment espacées pour permettre une vie quasi normale, grâce notamment aux traitements d'entretien (5-ASA, azathioprine) ou à une chirurgie limitée. Il reste cependant une fraction difficilement réductible de patients chez lesquels la maladie est invalidante, du fait de la résistance au traitement et/ou de la nécessité d'interventions mutilantes (proctectomie, résections étendues). C'est chez ces malades que des thérapeutiques immunologiques plus agressives sont actuellement tentées ■

Summary

Treatment of inflammatory bowel disease : present status and perspective

The cause of inflammatory bowel diseases is still unknown and their treatment remains symptomatic and only suspensive, except for surgery in ulcerative colitis. The same drugs are available in both ulcerative colitis and Crohn disease, but surgical procedures are quite different. Mild to moderate attacks of inflammatory bowel diseases are treated with sulfasalazine or the most recent 5-aminosalicylate derivatives. More severe episodes require corticosteroid therapy. In steroid resistant patients with Crohn disease, artificial nutrition (enteral or parenteral) is useful. When a remission is achieved, a maintenance therapy with 5-aminosalicylate derivatives is needed. In case of frequent relapses or corticoid dependence, azathioprine or 6-mercaptopurine is also indicated, especially in patients with Crohn disease. Studies with other immunosuppressive drugs (cyclosporine, methotrexate) are in progress. Patients with severe attacks of ulcerative colitis resistant to steroids must be operated upon, as those with longstanding and extensive ulcerative colitis because of the risk of cancer. In these patients, total colectomy is performed and until recently, it was associated with permanent ileostomy or ileo-rectal anastomosis. Ileo-anal anastomosis with ileal reservoir is a new procedure providing complete and definitive cure, and sparing the natural anus. Surgery is also frequently required in Crohn disease, and mainly consists in segmental resections with anastomosis ; after surgery, the rate of clinical relapse is about 50 % at 10 years, but a high rate of anatomical recurrence can be detected by endoscopy a few months after surgery.

TIRÉS A PART

M. Lémann.