



HAL
open science

La néphrotoxicité des 5ASA. Étude rétrospective chez une population de personnes âgées de plus de 60 ans atteinte de Maladie Chronique Inflammatoire de l'Intestin au CHU de Rouen

Lise Ait Ali

► **To cite this version:**

Lise Ait Ali. La néphrotoxicité des 5ASA. Étude rétrospective chez une population de personnes âgées de plus de 60 ans atteinte de Maladie Chronique Inflammatoire de l'Intestin au CHU de Rouen. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03329912

HAL Id: dumas-03329912

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03329912>

Submitted on 31 Aug 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE ROUEN NORMANDIE
UFR SANTE – Département PHARMACIE

Année 2021

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 02/07/2021

par

AIT ALI Lise

Né(e) le 26/07/1990 à Toulouse

La néphrotoxicité des 5ASA : Etude rétrospective chez une population de personnes âgées de plus de 60 ans atteinte de Maladie Chronique Inflammatoire de l'Intestin au CHU de ROUEN

Président du jury :

Professeur Guillaume SAVOYE, Assesseur à l'U.F.R de SANTE DE ROUEN, Gastro-entérologue et Hépatologue au CHU de Rouen

Membres du jury :

Professeur Jean-Marie VAUGEOIS, Enseignant chercheur en pharmacologie à l'U.F.R de SANTE de ROUEN

Hélène LEBARBIER, Pharmacienne à l'officine LE BARON à Saint-Etienne-du-Rouvray

Remerciements

Aux membres du jury

Au professeur Guillaume SAVOYE

Assesseur de l'U.F.R de SANTE DE ROUEN, Gastro-entérologue et hépatologue au CHU de Rouen

Mes sincères remerciements pour m'avoir fait l'honneur de me confier ce travail pour le mener à bien et de m'avoir donné de précieux conseils tout au long de son écriture. Ce fut enrichissant de coopérer avec des médecins à la fois lors de nos entretiens mais aussi en lisant vos comptes rendus ainsi que ceux de quelques autres spécialistes du CHU de Rouen.

Au professeur Jean-Marie VAUGEOIS

Enseignant-chercheur de pharmacologie à la faculté de pharmacie de ROUEN

Je suis heureuse de vous avoir comme membre de mon jury après vous avoir eu comme enseignant en pharmacologie pendant mes années d'études. Ainsi, je vous remercie de me faire l'honneur de co-présider cette thèse et de m'avoir accompagné dans la dernière ligne droite de cette expérience qui vient clore de longues années de vie étudiante.

A Hélène LEBARBIER

Pharmacienne officinale à la pharmacie LEBARON

Heureuse d'avoir travaillé avec toi pendant mon stage de 6ème année, je suis ravie de t'avoir dans mon jury de thèse. Merci de tes conseils pour ce qui est du métier de pharmacienne officinale. Je les ai en tête dans ma pratique actuelle ainsi que ceux de Mr LE BARON.

Aux amis et à ma famille

A Vincent VERDIER

Je te remercie infiniment de ton aide. Tu as été un binôme dans ce travail en traitant avec moi la moitié des patients et en participant à l'élaboration du recueil de données. Merci également de m'avoir montré où travailler et souvent comment travailler dans ce service. Enfin, merci de ta bienveillance. C'est un plaisir de te connaître.

A Florine HELENE

J'ai rencontré une amie géniale en ta personne. Tu m'as énormément aidé pendant ces années d'études et je te remercie de ta générosité. Je suis heureuse de te savoir heureuse maman aujourd'hui et de savoir que nos routes continueront de se croiser.

A Azza

Je suis heureuse que ces années d'études nous aient amené à nous rencontrer. Tu es pleine d'énergie et de positivité et c'est un plaisir d'avoir fait partie du même environnement. Nous continuons d'échanger sur nos expériences et c'est fort agréable.

A Nouara

Avec ma première expérience en tant qu'adjointe, j'ai eu la chance de te rencontrer. Tu m'as parlé et m'as aidé à me faire à cette vie en région parisienne. C'est un plaisir de te connaître.

Et à tous ceux qui ont croisé ma route durant ces années universitaires, Doha, Olfa, Auda, Olivier, Guillaume, Mohammed, Aymen, Fatène, Meriem, Rombadia... Vos noms et visages vont sûrement me revenir en tête pendant longtemps.

A ma famille

Je remercie de tout cœur ma famille et plus particulièrement mes parents et mon petit frère Massinissa.

Cette thèse est un travail que je dédie à mes parents et mon frère qui m'ont accompagné et guidé tout au long de ces années.

Merci à eux pour tout.

L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs. »

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Loïc FAVENNEC**

Professeur Agnès LIARD

Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie

Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Frédéric DI FIORE	CHB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CHB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique – Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER (<i>surnombre</i>)	HCN	Anatomie – Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mme Julie GUEUDRY	HCN	Ophthalmologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HCN	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile

Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie – Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>) HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence UFR	
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>détachement</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Hervé TILLY (<i>surnombre</i>)	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation

Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HC	Rhumatologie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
Mme Elodie ALESSANDRI-GRADT	HCN	Virologie
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
M. Vianney GILARD	HCN	Neurochirurgie
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent MARGUET	HCN	Histologie
Mme Chloé MELCHIOR	HCN	Gastroentérologie
M. Sébastien MIRANDA	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Thomas MOUREZ (détachement)	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	UFR	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
M. Abdellah TEBANI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

ATTACHE TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE à MI-TEMPS

Mme Justine SAULNIER	UFR	Biologie
-----------------------------	-----	----------

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy BELLIEN (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Thomas CASTANHEIRO MATIAS	Chimie Organique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie

Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Chervin HASSEL	Virologie
Mme Maryline LECOINTRE	Physiologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
M. Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie

PAU-PH

M. Mikaël **DAOUPHARS**

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

Mme Alice MOISAN	Virologie
M. Henri GONDÉ	Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Soukaina GUAOUA-ELJADDI	Informatique
------------------------------------	--------------

Mme Clémence **MEAUSOONE**

Toxicologie

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT

Mme Ramla **SALHI**

Pharmacognosie

<p>LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES</p>
--

Mme Cécile **BARBOT**

Chimie Générale et minérale

Mr Thierry **BESSON**

Chimie thérapeutique

Mr Abdeslam **CHAGRAOUI**

Physiologie

Mme Elisabeth **CHOSSON**

Botanique

Mme Marie-Catherine **CONCE-CHEMTOB**

Législation et économie de la

santé Mme Isabelle **DUBUS**

Biochimie

Mr Abdelhakim **EL OMRI**

Pharmacognosie

Mr François **ESTOUR**

Chimie organique

Mr Loïc **FAVENNEC**

Parasitologie

Mme Christelle **MONTEIL**

Toxicologie

Mme Martine **PESTEL-CARON**

Microbiologie

Mr Mohamed **SKIBA**

Pharmacie galénique

Mr Rémi **VARIN**

Pharmacie clinique

M. Jean-Marie **VAUGEOIS**

Pharmacologie

Mr Philippe **VERITE**

Chimie analytique

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul **MULDER** (phar) Sciences du Médicament

Mme Su **RUAN** (med) Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med) Biochimie et biologie moléculaire (Unité

Inserm 905) Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med) Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)

Mme Carine **CLEREN** (med) Neurosciences (Néovasc)

M. Sylvain **FRAINEAU** (med) Physiologie (Inserm U 1096)

Mme Pascaline **GAILDRAT** (med) Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)

Mr Nicolas **GUEROUT** (med) Chirurgie Expérimentale

Mme Rachel **LETELLIER** (med) Physiologie

Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med) Physiologie (Unité

Inserm 1076) Mr Frédéric **PASQUET** Sciences du langage, orthophonie

Mme Anne-Sophie **PEZZINO** Orthophonie

Mme Christine **RONDANINO** (med) Physiologie de la reproduction

Mr Youssan Var **TAN** Immunologie

Mme Isabelle **TOURNIER** (med) Biochimie (UMR 1079)

DIRECTEUR ADMINISTRATIF : M. Jean-Sébastien VALET

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier

Spécialisé du Rouvray CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de

Réadaptation SJ – Saint Julien Rouen

Liste des figures :

Figure 1 : Facteurs de risques et facteurs protecteurs dans les MICI	25
Figure 2 : Localisation des atteintes de la RCH.....	26
Figure 3 : Clivage de la sulfasalazine par les azoréductases bactériennes intestinales.....	36
Figure 4 : Comparaison de l'évolution du phénotype de la MC entre les malades pédiatriques et les malades âgés de plus de 60 ans.....	54
Figure 5 : Risques des principaux traitements des MICI chez les personnes âgées.....	59
Figure 6 : Nombre de cas en fonction des différentes courbes d'activité de Solberg.....	70

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Liste des 5ASA commercialisés en France.....	39
Tableau 2 : Liste des molécules glucocorticoïdes commercialisées en France.....	40
Tableau 3 : Localisation et phénotype des MICI en fonction de l'âge.....	53
Tableau 4 : Caractéristiques cliniques de la population étudiée.....	69
Tableau 5 : Localisation et phénotype des MICI dans la population.....	71
Tableau 6 : Caractéristiques de la néphrotoxicité du 5ASA.....	73
Tableau 7 : Comparaison des caractéristiques des patients ayant présenté une IR et sans IR.....	74
Tableau 8 : Comparaison des caractéristiques des patients « bien suivi » et non suivi selon les recommandations.....	76

Liste des annexes

Annexe 1 : Courbes d'activité des MICI de Solberg.....	86
--	----

Table des matières

Partie 1 : Revue générale de la littérature.....	17
I . Généralités sur les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin	17
1 . Définition.....	17
2 . Epidémiologie.....	17
3 . Etiologie multifactorielle.....	19
4 . Facteurs de risque.....	21
5 . Physiopathologie.....	25
5.1. Physiopathologie de la Rectocolite Hémorragique.....	25
5.2 . Physiopathologie de la Maladie de Crohn.....	28
6 . Atteintes extra-digestives	30
7 . Diagnostic	32
8 . Traitement médicamenteux	35
8.1 . Les 5-aminosalicylés.....	35
8.2 . Les Glucocorticoïdes.....	40
8.3 . Les Immunosuppresseurs.....	42
8.4 . Les immunomodulateurs biologiques.....	45
9 . Traitement chirurgical.....	47
II . Les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin chez la personne âgée.....	49
1 . Epidémiologie.....	49
2 . Etiologie.....	49
3 . Phénotype et présentation clinique.....	52
4 . Evolution au long cours.....	53
5 . Diagnostic et diagnostic différentiel.....	54
6 . Traitement.....	55
6.1 . Traitement médicamenteux.....	55
6.2 . Traitement chirurgical.....	59
III . Toxicité rénale des 5-aminosalicylés.....	60
1 . Epidémiologie.....	60
2 . Caractéristiques de la néphrotoxicité	61
2.1 . Délai d'apparition de l'Insuffisance rénale.....	61
2.2 . Mécanisme de néphrotoxicité.....	62
2.3 . Type de néphrotoxicité.....	62
2.4 . Types de 5-aminosalicylés et néphrotoxicité.....	63
2.5 . Utilisation du 5-aminosalicylé lors d'Insuffisance rénale chronique.....	63
2.6 . Prise en charge de l'Insuffisance rénale	63
2.7 . Réversibilité de l'Insuffisance rénale liée au 5ASA.....	64
2.8 . Recommandation de surveillance.....	64
Partie 2 : Etude.....	65
1 . Matériel et méthode.....	65
1.1 . Objectif.....	65
1.2 . Type d'étude et terrain.....	65

1.3 . Population.....	65
1.4 . Effectif de l'étude.....	66
1.5 . Modalités de l'étude.....	66
1.5.1 Recueil des données.....	66
1.6 Méthode.....	66
1.6.1 Méthode d'évaluation de la fonction rénale.....	66
1.6.2 Méthode d'évaluation de l'activité des MICI.....	68
1.6.3 Méthode d'évaluation des pratiques de surveillance.....	68
1.6.4 Analyse statistique.....	68
2. Résultats.....	69
2.1 . Description de la population.....	69
2.2 . Caractéristiques de la néphrotoxicité.....	71
2.3 . Prise en charge et devenir de l'insuffisance rénale.....	73
2.4 . Description des pratiques de surveillance de la fonction rénale.....	75
3. Discussion.....	77

Partie 1 : Revus générale de la littérature

I. Généralités sur les MICI

1. Définition des Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales (MICI):

On regroupe sous le terme MICI deux grandes entités qui sont la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH). Ces maladies touchent principalement l'intestin mais peuvent aussi se traduire par d'autres manifestations dites extra-intestinales. Comme leur nom l'indique, ce sont des maladies chroniques qui évoluent par poussées entrecoupées de phases de rémissions. Elles sont connues comme des maladies du jeune adulte cependant elles touchent aussi, dans une moindre mesure, les autres tranches d'âge telles que les enfants et les personnes âgées.

2. Epidémiologie :

Les MICI sont des maladies mondiales décrites pour la première fois dans la première partie du XXème siècle. Elles sont devenues peu à peu un problème de santé publique dans les sociétés occidentales. Les études épidémiologiques descriptives et analytiques ont permis d'accéder à une meilleure compréhension des mécanismes à l'origine de ces maladies dont on ignore encore la cause exacte à l'heure actuelle.

Concernant l'incidence :

En France, l'incidence moyenne c'est-à-dire le nombre de nouveau cas par an, estimée sur 20 ans (de 1988 à 2008) par le registre Epimad, est respectivement de 6,8 pour 100 000 et de 4,4 pour 100 000 pour la MC et la RCH. (1)

Des pics sont nettement observés en fonction de la localisation géographique et de l'âge. Des différences moins importantes sont également observées en fonction du genre (homme ou femme) et de l'origine (juifs ashkénazes, population caucasienne).

Au niveau géographique, on retrouve des pics d'incidence dans les zones les plus développées telles que l'Europe du Nord, l'Amérique du Nord et le Royaume Uni. (2)

L'incidence de la MC est habituellement plus faible que celle de la RCH dans les pays de l'Union Européenne sauf en France et en Belgique où l'incidence de la MC est supérieure à celle de la RCH.

La tendance actuelle indique une plus forte augmentation dans les zones initialement de faible incidence telles que l'Asie et l'Amérique latine, ceci principalement pour la RCH. Enfin, il n'existe pas de données épidémiologiques disponibles concernant les pays sous-développés.

Par rapport à l'âge, l'incidence s'est avérée être la plus élevée entre 20 et 40 ans avec un âge moyen d'incidence légèrement supérieur pour la RCH. Des études ont montré une distribution bimodale de l'incidence des MICI avec la plus forte incidence entre 20 et 39 ans et un autre pic atteint à 60 ans. Mais cette observation n'a pas été uniformément répliquée dans les études récentes. Des études ont également montré un âge de diagnostic légèrement supérieur dans les pays d'Asie. (2)

Concernant la prévalence :

La prévalence, c'est-à-dire le nombre de personnes atteintes en France entre 1988 et 2008, est d'environ 200 000 cas avec environ 120 000 malades atteints de MC et 80 000 atteints de RCH durant la même période. Elle dépend à la fois de l'incidence (nouveaux diagnostics) et de la durée de la maladie. Et comme les MICI sont des troubles chroniques invalidants mais sans mortalité élevée, celle-ci augmente tout comme l'incidence. (2) Le fait que les personnes vivent plus longtemps a conduit à une augmentation de la prévalence des MICI et notamment des MICI du sujet âgé.

3.Etiologie multifactorielle :

L'étiologie des MICI est à l'heure actuelle inconnue, cependant les études épidémiologiques, analytiques et génétiques ont mis en évidence un rôle de l'environnement, du patrimoine génétique, de l'immunité et du microbiote intestinal. Les MICI résulteraient d'une interaction complexe de ces facteurs dont la nature précise reste à élucider. (3)

De plus, il est possible que plusieurs voies différentes impliquant ces différentes composantes conduisent à un résultat clinico-pathologique commun. Autrement dit, plusieurs de ces paramètres bien agencés ensemble vont faire le lit de ces maladies. (4)

Sur le plan de l'immunité :

Les études suggèrent que la MC et la RCH sont deux entités inflammatoires distinctes médiées par des réponses immunitaires différentes qui se manifestent de manière inappropriée vis-à-vis du microenvironnement local cela entraînant une perte de tolérance à la flore commensale et l'amplification de la réaction inflammatoire aux pathogènes intestinaux. (4) La RCH est associée à une réponse immunitaire adaptative de type Th2 tandis que la maladie de Crohn est associée à une réponse immunitaire adaptative de type Th1. Ces observations ont été faites à la suite de l'études des cytokines dans les intestins malades des patients atteints de MC (INF Y, TNF alpha et IL12) et de RCH (IL 5 et IL 10).(5)

Les études plus récentes ont également permis de montrer un rôle des cellules immunitaires Th17 et du système immunitaire innée avec notamment un rôle de la barrière intestinale, de la reconnaissance microbienne primaire et du processus d'autophagie.(3)

Sur le plan génétique :

L'implication du patrimoine génétique vient de deux observations. La première est la proportion de formes familiales qui s'élève à environ 40% et la deuxième est la concordance chez les jumeaux monozygotes c'est-à-dire chez des jumeaux qui ont exactement la même carte génétique. En effet, dans la maladie de Crohn, la concordance s'élève à 50-60% ce qui signifie que lorsqu'un jumeau est atteint de MC, la maladie est présente chez l'autre dans 50

à 60% des cas. Ceci signifie aussi que la génétique n'intervient dans le déclenchement de la maladie que dans au maximum 60% des facteurs. Dans la RCH, la concordance chez les jumeaux monozygotes est moindre par rapport à celle observée dans la MC, elle est de 19%.

Les études génétiques ont permis de mettre en évidence environ 160 gènes associés aux MICI dont une partie sont communs à la MC et à la RCH. Parmi ces gènes de susceptibilité, on constate qu'ils codent pour des protéines impliquées dans diverses fonctions biologiques telles que l'immunité, l'autophagie, le stress du réticulum endoplasmique, l'intégrité de la barrière intestinale. Le premier gène de susceptibilité identifié est le gène NOD2 (identifié en 2001). Le gène NOD2 (également nommé CARD15) code pour un récepteur intra-cellulaire (NOD) impliqué dans la reconnaissance des motifs muramyl-dipeptide (MDP) qu'on trouve dans la paroi bactérienne. NOD2 est majoritairement exprimé par les cellules immunitaires (macrophages, lymphocytes, cellules dendritiques) mais également par les cellules épithéliales intestinales (cellules de Paneth). Trois mutations prépondérantes au niveau de ce gène sont présentes chez environ 29 % des patients atteints de MC et affectent la réponse immunitaire innée.

Sur le plan du microbiote intestinal :

Le microbiote intestinal est constitué de 500 à 1000 espèces bactériennes (dont une partie seulement est connue et 30 % cultivable) vivants en symbiose avec l'organisme et jouant un rôle essentiel dans la physiologie de l'intestin, notamment en permettant la fermentation colique des nutriments, en empêchant la colonisation de l'intestin par des microorganismes pathogènes et en permettant le développement et la maturation du système immunitaire intestinal. Les avancées dans le domaine du séquençage génomique permettent d'en savoir plus sur la composition microbienne de l'intestin et permettront peut-être de mieux comprendre les mécanismes de ces maladies. Le microbiote est formé au cours des deux premières semaines de vie et demeure par la suite à peu près stable.

Il se compose de 4 phyla (grands groupes) bactériens majoritaires : Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria et Proteobacteria, dont les proportions sont régulées en permanence.

Chez les sujets atteints, des différences ont été observées par rapport au sujet sain, dans la composition bactérienne (quantitative et qualitative) et dans la stabilité. (3)

On parle de dysbiose.

Les caractéristiques principales de cette dysbiose sont une restriction de la biodiversité des bactéries bénéfiques appartenant au phylum des Firmicutes ; une diminution de la proportion de certains groupes bactériens tels que *Clostridium leptum* dont le principal représentant est *F. prausnitzii* ; et une augmentation de la proportion des Entérobactéries dont certains *E. coli* entéro-adhérents et invasifs (AIEC) qui a été décrite comme spécifiquement associée à la muqueuse iléale de patients atteints de la MC.

Il a également été observé des différences entre le microbiote d'un sujet atteint de MC et de RCH. A l'heure actuelle, il n'est pas déterminé si cette dysbiose est la cause ou la conséquence de la maladie ni quel est son rôle fonctionnel exact. (6)

Sur le plan environnemental :

Les données épidémiologiques issues des divers registres mondiaux des MICI suggèrent un rôle important des facteurs environnementaux dans les MICI.

Parmi les données recueillies à l'aide de ces registres, les éléments évocateurs d'un rôle des facteurs environnementaux sont notamment l'augmentation récente de l'incidence des MICI (depuis les années 50-60) qui pourrait être due à des facteurs de risques récents, la prévalence plus importante dans les pays occidentaux, l'augmentation récente de l'incidence dans les pays en voie de développement, et le gradient N/S retrouvé aux EU, en Europe et en Ecosse.(7)

De plus, les concordances observées entre jumeaux monozygotes suggèrent que ces pathologies ne sont pas purement génétiques et que d'autres facteurs sont également impliqués dans le développement des MICI. (8)

4. Facteurs de risques des MICI :

De nombreux facteurs de risques ont été étudiés mais les seuls dont on est sûre qu'ils ont une part de responsabilité sont le tabac et l'appendicectomie.

- **Le tabac :**

Tandis que celui-ci représente un facteur de risque dans la MC, il est reconnu comme protecteur dans la RCH. Cet effet protecteur pourrait perdurer de 2 à 5 ans après

l'arrêt, au-delà le risque de développer une RCH ou de rechuter est augmenté par rapport aux individus qui n'ont jamais fumé. Dans la MC, les fumeurs ont deux fois plus de risque de contracter la maladie et le sevrage du tabac réduit le risque de rechute dès la première année.

- **L'appendicectomie :**

Des études ont démontré qu'une intervention chirurgicale pour une appendicite aiguë avant l'âge de 20 ans avait un effet protecteur vis-à-vis de la RCH en réduisant d'environ 70 % le risque d'apparition de cette pathologie. En revanche dans le cas de la MC, la mise en évidence de son effet direct reste difficile à prouver mais il pourrait augmenter le risque de survenue de la maladie.

- **Les autres facteurs :**

- **Le « stress » :**

L'idée d'une origine psychosomatique est souvent incriminée par les patients atteints de MICI qui voient leurs symptômes augmenter dans des périodes de stress.

Cependant les biais des études menées jusqu'ici ne permettent pas de tirer de conclusion au sujet du stress. Notamment le vécu d'évènements stressants similaires par différents patients devrait être intégrés dans les études ce qui n'est pas encore le cas.

- **Les facteurs alimentaires :**

Les habitudes alimentaires pourraient expliquer les différences d'incidence dans le temps et l'espace, en effet l'alimentation est un facteur qui a profondément changé ces 50 dernières années (augmentation des sucres raffinés, graisses animales, protéines animales, fast-food, microparticules, eau du robinet...) et qui est différent en fonction des pays. C'est aussi le facteur qui influence le plus la composition et l'activité de la microflore intestinale. Cependant, aucun facteur alimentaire n'a été formellement identifié. Par ailleurs, les auteurs des études à ce sujet concluent souvent que des problèmes méthodologiques empêchent de tirer des conclusions.

- **Les infections :**

A ce stade, il n'y a pas de preuve qu'un facteur infectieux spécifique intervienne dans la genèse des MICI. Cependant le rôle d'un facteur infectieux continu d'être étudié surtout depuis la découverte du gène NOD2 qui entraîne un déficit de l'immunité innée et donc une possible persistance de bactéries dans la muqueuse intestinale. Les agents infectieux évoqués jusque ici comme ayant un rôle dans la genèse d'une MICI sont : le virus de la rougeole, le CMV, *Listeria monocytogene*, *Chlamydia trachomatis*, *E.Coli*, *Helicobacter pylori*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Saccharomyces cerevisiae*...

- **L'antibiothérapie :**

Certaines études ont montré un recours plus fréquent à l'antibiothérapie dans les années qui ont précédé le diagnostic d'une MICI. Si l'utilisation d'antibiotiques les premières années de vie a été associée à un risque de MICI chez l'enfant, pour l'adulte les données sont plus rares et controversées.

- **Les AINS :**

Les AINS en agissant directement au niveau de la muqueuse digestive entraînant une augmentation de la perméabilité membranaire (par blocage de la phosphorylation oxydative dans les entérocytes conduisant à un déficit intracellulaire en ATP à l'origine d'un dysfonctionnement des jonctions serrées intercellulaire) et en diminuant le taux de prostaglandines peuvent causer des dommages intestinaux qui pourraient favoriser l'apparition ou les rechutes de MICI. Actuellement, la plupart des AINS sont déconseillés en cas de MICI en particulier au long cours. Si leur utilisation est nécessaire notamment en cas de problèmes rhumatologiques, les spécialistes utilisent de préférence les Coxib (AINS sélectifs des COX de type II) pendant la période la plus courte possible.

- **La Contraception orale :**

La contraception orale fait partie des facteurs introduits récemment dans le mode de vie occidental. De plus, les MICI sont plus fréquents chez la femme à l'âge adulte tandis qu'elles sont plus fréquentes chez l'homme avant la puberté. Il y aurait d'après

les études un risque modéré de développer une MICI sous contraception orale. De plus, ce risque dépendrait du dosage et de la durée d'exposition. Le mécanisme hypothétique serait la formation de thromboses vasculaires gastro-intestinales.

- **L'allaitement :**

Des études ont montré que l'allaitement artificiel exclusif favorise les MICI tandis que d'autres n'ont pas montré d'association entre les deux. Une méta analyse de plusieurs études a également montré un rôle protecteur de l'allaitement maternel sur la survenue de MICI.

Une étude du registre EPIMAD a montré quant à elle un rôle délétère de l'allaitement maternel pour la MC.

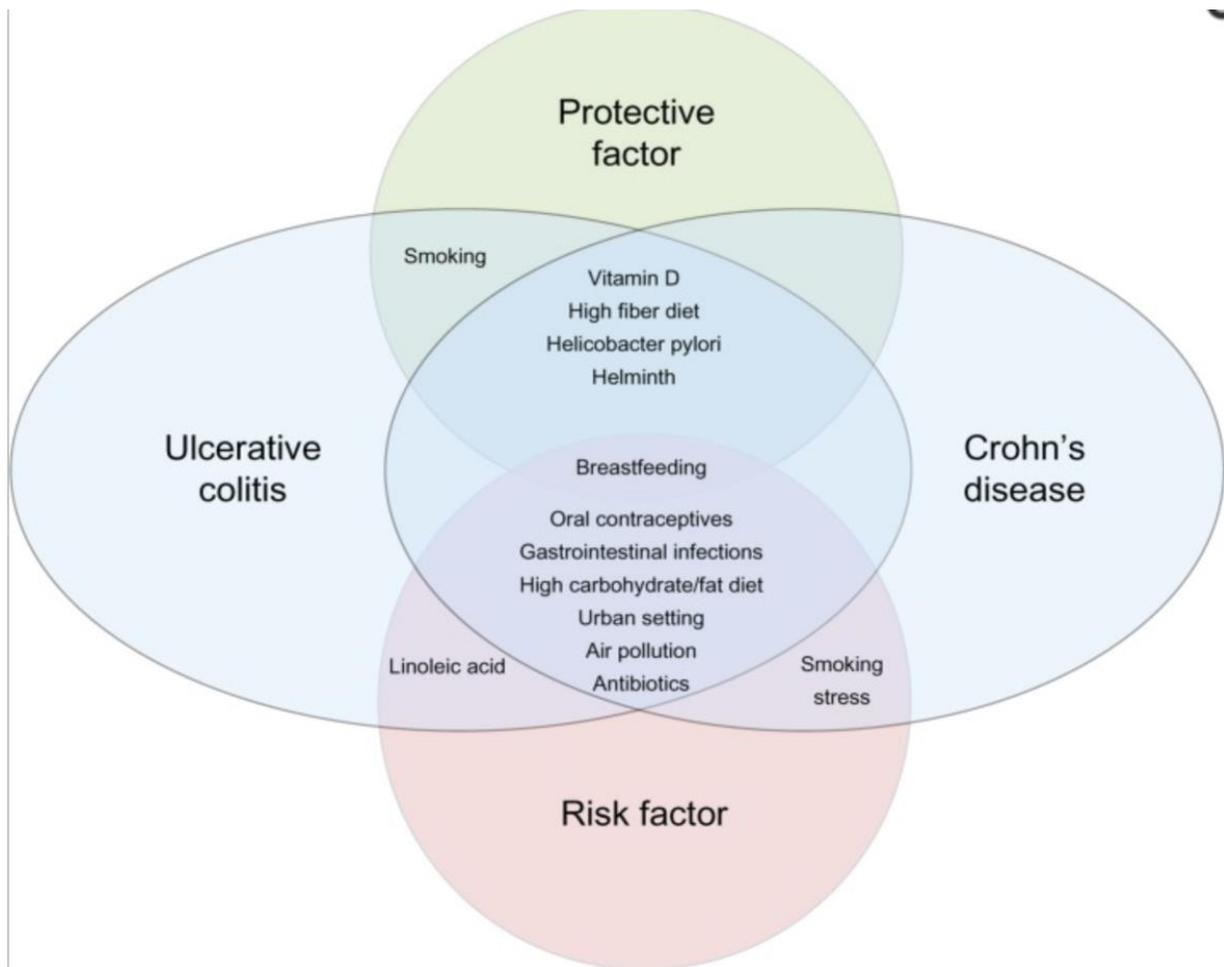
Une hypothèse à ce rôle délétère pourrait être une augmentation du risque d'allergie par l'allaitement maternel lié à la présence de toxine dans le lait maternel ou à un retard d'acquisition d'infections dans la petite enfance liée à l'immunité conférée par le lait maternel.

Globalement, il est difficile de trancher à un rôle protecteur ou au contraire délétère de par les résultats contradictoires des études et les éventuels biais de celles-ci. (9) (10)

- **La vitamine D**

Le rôle de la vitamine D émerge depuis quelques années. Il est possible que la vitamine D influence le rôle du système immunitaire (SI) vis-à-vis des antigènes ou que son déficit entraîne un état physiologique défavorable avec de la fatigue, un manque d'énergie, des troubles de l'humeur, un manque d'activité physique et que le tout favorise le développement ou les rechutes de MICI. Une étude a montré qu'un taux de 25-OH-vitamine D > 30ng/ml aurait un effet protecteur et conduirait à une meilleure qualité de vie avec la maladie. (2)

Un schéma des facteurs de risques et protecteurs est présenté ci-dessous.



The relationship between environmental factors and development of Crohn's disease and ulcerative colitis.

Figure 1 : Facteurs de risques et facteurs protecteurs dans les MICI

5 . Physiopathologie :

5.1 . Physiopathologie de la Rectocolite hémorragique

Distribution anatomique des lésions dans la RCH:

La RCH est une maladie qui touche toujours le rectum et qui peut « remonter » plus ou moins haut dans le cadre colique. Elle ne touche que le côlon à la différence de la MC mais il peut parfois être observé une inflammation de l'intestin grêle au niveau de ses derniers centimètres, on parle d'iléite de reflux. L'atteinte est continue (sans intervalle de muqueuse

saine), homogène et superficielle atteignant uniquement la muqueuse et la partie superficielle de la sous-muqueuse. L'inflammation peut conduire à des oedèmes ou à des ulcérations superficielles non fissuraires voir plus rarement profondes (atteignant la musculuse) en cas de colite grave.

On distingue plusieurs sous types en fonction de la localisation (E : Extent)
(classification de Vienne 1998 et Montréal 2005) :

- La proctite E1 : atteinte limitée au rectum (elle représente 50 % des cas)
- L'atteinte colique gauche E2: atteinte du rectum, sigmoïde et éventuellement du colon gauche distale (elle représente 30 % des cas)
- La pancolite ou colite extensive E3 : atteinte du rectum et du colon au-delà du colon gauche (colon transverse et ou droit) (elle représente 20% des cas).

Cette classification basée sur l'atteinte initiale ne prend en compte le caractère dynamique de la RCH. En effet, la RCH tout comme la MC, peuvent évoluer dans le temps et ceci de manière assez fréquente. Il est estimé qu'environ 50 % des patients avec une forme colique gauche présenteront une extension de l'atteinte initiale après 25 ans tandis que 75 % des patients diagnostiqués avec une colite extensive présenteront une régression de celle-ci après la même période.

Un schéma des localisations de la RCH est présenté ci-dessous :

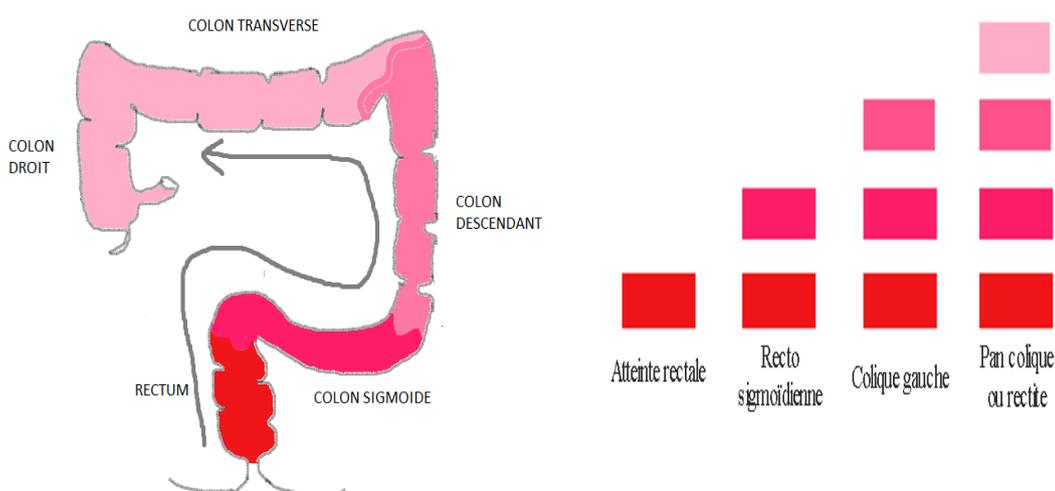


Figure 2 : Localisations des atteintes de la RCH

Les symptômes de la RCH :

Les patients atteints de RCH en phase active présentent des diarrhées accompagnées de glaires et de sang diurnes et parfois nocturnes, des rectorragies, des douleurs à type de crampes abdominales ou coliques et des symptômes rectaux (douleurs, ténésmes, épreintes). En fonction de la localisation et de la sévérité de la maladie, ces symptômes sont plus ou moins importants.

Dans les formes les plus sévères, ces symptômes digestifs sont associés à une perte de poids significative, une anémie pouvant nécessiter des transfusions sanguines et une fatigue.

Les complications de la RCH :

Hémorragies avec anémie : saignements abondants provenant des ulcères dans la RCH

Sténose colique : rétrécissement pathologique du calibre du côlon suite à un épaississement progressif de la paroi colique.

Méga colon toxique : Le méga colon toxique est une complication grave de la RCH qui correspond à une dilatation colique associée à des signes de toxicité systémique.

Perforation intestinale : formation d'un trou dans la paroi intestinale qui peut conduire à l'écoulement du contenu de l'intestin dans la cavité péritonéale pouvant entraîner une infection (péritonite).

Cancer colo-rectale : Le risque de cancer colo-rectale est augmenté chez ces patients et une surveillance particulière est recommandée.

Il est conseillé de pratiquer une coloscopie 8 à 10 ans après le diagnostic, tous les 2 ans en cas d'atteinte sévère après cette date puis une coloscopie annuelle est discutée après 20 ans contenue du risque qui augmente également avec la durée de la maladie.

5.2 . Physiopathologie de la maladie de Crohn :

Distribution anatomique des lésions dans la maladie de Crohn :

La maladie de Crohn est une maladie qui peut toucher l'ensemble du tractus digestif allant de la bouche à l'anus. Les lésions ano-périnéales sont quasi-spécifiques de celle-ci. Elle se caractérise par une atteinte discontinue, hétérogène (lésions muqueuses discontinues avec des intervalles de muqueuses saines et une inflammation d'intensité variable selon le secteur digestif atteint) et profonde atteignant toutes les couches pariétales allant de la muqueuse à la sous-séreuse. L'inflammation peut conduire à des ulcérations profondes et fissuraires.

On distingue plusieurs sous types de MC en fonction de trois paramètres : l'âge, la localisation et le type de complication (classification de Viennes 1998 et Montréal 2005) :

En rapport avec l'âge (A : Age), on distingue :

- les MC diagnostiquées avant 16 ans inclus A1
- Les MC diagnostiquées avant 40 ans A2
- Les MC diagnostiquées après 40 ans A3

Les MC diagnostiquées après 60 ans n'apparaissent pas dans cette classification sans doute à cause du faible nombre d'études consacrées à cette sous-population. Cependant, suite aux études récentes, on distingue également les MC diagnostiquées après 60 ans en raison de différences phénotypiques comparées aux MICI diagnostiquées avant 60 ans.

En rapport avec la localisation (L : Localisation), on distingue :

- Les formes iléales L1 qui représentent 47% des cas.
- Les formes coliques L2 qui représentent 28% des cas.
- Les formes iléo-coliques L3 qui représentent 21% des cas.
- Les formes atteignant une partie de l'iléon et/ou du colon avec l'atteinte d'un segment digestif haut (de l'œsophage au jéjunum) L4 qui représentent 3 % des cas.

Enfin en rapport avec le type de complication (B : Behaviour), on distingue :

- Les formes inflammatoires pures B1(non sténosantes- non fistulisantes) qui représentent 70 % des cas.
- Les formes sténosantes B2 qui représentent 17% des cas.
- Les formes pénétrantes B3 (c'est-à-dire avec des complications de types fistules et/ou abcès) qui représentent 13% des cas.

Concernant cette dernière classification, les études suggèrent que le comportement de la maladie de Crohn évolue avec une fréquence importante. Les études montrent que la probabilité de passer d'une forme inflammatoire à sténosante ou pénétrante est importante.

Les symptômes de la MC :

Les symptômes dépendent largement de la localisation et sont plus hétérogènes que dans la RCH. Ils se manifestent en phase active de la maladie de manière chronique pendant plusieurs semaines à mois. Ils comprennent des diarrhées (parfois sanglantes en particulier en cas de localisation colique basse), pouvant alterner avec des phases de constipation, des douleurs à type de crampes abdominales, coliques et parfois un syndrome rectal si ce dernier est touché.

En cas d'atteinte sévère, on peut aussi observer chez les patients, une perte de poids significative, une anémie et une fièvre.

Les complications de la maladie de Crohn sont :

Les sténoses :

Les sténoses sont un rétrécissement de la lumière digestive qui peuvent être de plusieurs types chacun nécessitant une approche thérapeutique particulière (médicamenteuse pour les sténoses inflammatoires, mécanique endoscopique ou chirurgicale pour les sténoses fibrosantes et toujours chirurgicale pour les sténoses par infiltration néoplasique). La sténose est la principale complication de la MC.

Le syndrome occlusif :

Le syndrome occlusif dont la forme complète est l'occlusion correspond à un arrêt du transit intestinal avec douleur, nausées et/ou vomissements non systématiques et arrêt des gaz et matières fécales. Les causes sont nombreuses et la sténose consécutive d'une maladie de Crohn en est une.

L'abcès

L'abcès correspond à la formation de cavités de pus qui provoque des douleurs et de la fièvre. Un abcès peut aussi s'ouvrir dans un organe voisin et entraîner la formation d'une fistule qui est une autre complication de la maladie de Crohn. La prise en charge repose sur un traitement antibiotique et/ou un drainage de l'abcès sous scanner.

Les fistules digestives

Les fistules digestives correspondent à une communication anormale entre deux segments distincts du tube digestif ou entre un segment du tube digestif et un autre organe. On distingue principalement les fistules ano-périnéales, entéro-entériques et recto-vaginales. La prise en charge consiste soit en un traitement médicamenteux en particulier pour traiter les fistules ano-périnéales (antibiotique en vue d'une fermeture de la fistule puis un traitement par infliximab en vue de traiter la maladie de Crohn fistulisante) soit en une intervention chirurgicale (drainage de l'abcès sous scanner associé à une antibiothérapie, résection iléo-caecale puis anastomose immédiate, fistulotomie ou mise en place de sétons).

Le recours à la chirurgie chez les patients atteints de MC est assez important avec un risque estimé à au moins 50% à 10 ans du diagnostic.

Concernant la mortalité : l'espérance de vie reste la même par rapport à la population générale mais l'impact sur la qualité de vie est considérable. (11)

6 . Atteinte extra digestive des MICI

La prévalence des manifestations extra-intestinales (MEI) dans les MICI varie de 6 à 46%.

L'étiologie de ces manifestations n'est à l'heure actuelle pas claire.

Ces MEI peuvent toucher presque tous les organes. Elles touchent les articulations, la peau et les yeux de manière plus fréquente mais peuvent aussi affecter le foie et les voies biliaires. Enfin, des atteintes rénales dans le cadre des MICI ont aussi été rapportées.

Au niveau des articulations, on a pu observer des arthrites périphériques, des spondylarthrites ankylosantes et des sacroiliites.

Au niveau de la peau, on retrouve des érythèmes noueux et des pyoderma gangrenosum.

Au niveau des yeux, il peut y avoir des épisclérites et des uvéites.

Au niveau du foie et des voies biliaires, il a été décrit des cas de cholangite primitive sclérosante et des calculs biliaires.

Concernant les atteintes rénales, il a été rapporté des cas de néphrolithiase (atteinte la plus fréquente), de glomérulonéphrite, de néphrite tubulo-interstitielle et d'amylose rénale. Parmi ces atteintes, deux (les glomérulonéphrites et les néphrites tubulo-interstitielles) ont aussi été rapportées dans les cas de toxicité rénale associée à un traitement par 5ASA chez des patients atteints de MICI.

Comme les autres MEI, il est possible que l'atteinte rénale soit dépendante du même mécanisme immunologique impliqué dans les MICI, qu'elle soit indépendante de la maladie intestinale ou bien encore qu'elle soit liée aux troubles métaboliques résultant des MICI. Nous détaillons ici les deux manifestations rénales (glomérulonéphrite et néphrite tubulo-interstitielle) qui ont été à la fois liées aux MICI et aux traitement par 5ASA.

La glomérulonéphrite

Différents modèles histologiques de glomérulonéphrites au cours des MICI ont été décrites dont les glomérulonéphrites à immunoglobulines A (IgA), M...

La glomérulonéphrite semble être directement liée à l'activité de la maladie intestinale avec une amélioration de la fonction rénale après rémission de la MICI démontrée.

Ambruzs et al ont démontré une incidence majeure de néphropathie à IgA chez des patients atteints de MICI présentant une IR aigue ou chronique à la suite de biopsies rénales. De plus, ils ont souligné que la prévalence de la glomérulonéphrite à IgA était significativement plus élevée chez les patients atteints de MICI que chez les patients sains.

Une connexion génétique entre la néphropathie à IgA et les MICI ainsi qu'entre la néphropathie à IgA et le maintien de la barrière épithéliale intestinale peut expliquer cette MEI.

La néphrite tubulo-interstitielle (NTI):

Une néphrite tubulo-interstitielle a aussi été rapportée chez des patients atteints de MICI.

Même si la plupart des cas ont été associés aux 5ASA, à la cyclosporine et à l'exposition aux anti-TNF α , il est souvent difficile de déterminer si un dysfonctionnement rénal peut être considéré comme une MEI ou s'il est dû à un traitement médical.

Cependant des articles ont parfois mis en évidence un lien entre une NTI et l'activité d'une MICI plus que des médicaments néphrotoxiques. Des cas de néphrites interstitielles aiguës non liées au traitement ont aussi été décrits. Elles pouvaient survenir avant ou simultanément avec le diagnostic de la MICI. Des cas de NTI pédiatriques ont aussi été décrits avec une évolution indépendante de celle de la MICI contrastant avec d'autres articles rapportant une amélioration des MEI (comprenant l'atteinte rénale) au cours d'un traitement par stéroïdes ou par anti TNF α pour traiter la MICI. Les autres arguments en faveur d'une atteinte rénale comme MEI retrouvés sont la découverte après biopsie rénale d'un infiltrat à prédominance lymphocytaire avec un granulome sans infiltrat éosinophile non nécrosant. Enfin, le cas d'une détérioration rénale du greffon concomitante à la rechute de sa MC chez un patient atteint de NTI secondaire à une maladie de Crohn ayant conduit à

une transplantation rénale suggère que le rein pourrait être une cible extra intestinale de la MC. (12)

7. Diagnostic

Le diagnostic d'une MICI est posé par un spécialiste gastro-entérologue.

Le parcours diagnostique débute par une consultation chez un gastro-entérologue qui peut avoir lieu dans un cabinet privé ou dans un hôpital. Durant la première consultation, le spécialiste s'étend sur l'histoire médicale du patient (comorbidités, antécédents personnels et familiaux) avant de procéder à une évaluation clinique et à un examen physique à la recherche d'une sensibilité à la palpation, d'une distension abdominale, d'une masse palpable ou d'une rigidité en cas de perforation ainsi qu'un examen rectal à la recherche de changements cutanés péri-anaux, de fissures ou d'abcès.

A ce stade, il est inhabituel de pouvoir poser le diagnostic de MICI et encore moins de différencier s'il s'agit d'une MC ou d'une RCH. Pleins d'autres diagnostics peuvent être en cause dans les symptômes associés aux MICI tels qu'une maladie coeliaque, une colite ischémique, un cancer colo-rectal, un lymphome de l'intestin grêle, une maladie diverticulaire, une sarcoïdose et une infection (parasitaire notamment en cas de voyage récent, bactérienne à *Clostridium difficile* notamment si prise d'antibiotique récente).

Le médecin suspectant une MICI devra s'en assurer en prescrivant des examens radiologiques, endoscopiques et histologiques ainsi que des examens à réaliser en laboratoire.

Indicateurs biologiques :

Ils comprennent une numérotation formule sanguine complète (NFS), une mesure de la vitesse de sédimentation érythrocytaire (VS) et de la Protéine C Réactive (CRP), des tests de la fonction hépatiques ainsi qu'une recherche d'agents infectieux dans les selles dont les toxines à *C. difficile* qui est une infection de plus en plus répandue. Parfois une calprotectine

fécale est également prescrite mais elle est plutôt utilisée en suivi des MICI. Celle-ci est un marqueur de bonne sensibilité et spécificité de lésions muqueuses digestives.

Dans les formes actives de la maladie, on peut observer une augmentation de la CRP et de la VS qui sont des signes d'inflammation ainsi qu'une baisse de l'hémoglobine qui marque une anémie. L'immunodiagnostic basé sur la détection d'un certain type d'anticorps peut être contributif dans certaines situations mais la faible sensibilité des résultats a conduit à ne pas le recommander en systématique. (4)

Examens endoscopiques :

L'examen endoscopique reste la référence pour le diagnostic des MICI. Il est préférable de réaliser une iléo-coloscopie lors du diagnostic pour ne pas méconnaître une atteinte iléale et bien poser le diagnostic (MC ou RCH). L'endoscopie digestive haute peut également aider à discriminer une MC d'une RCH. Cependant, en cas d'atteinte sévère ou fulminante probable, le spécialiste peut décider de procéder à une recto-sigmoidoscopie (en raison du risque de perforation digestive) puis à une iléo-coloscopie quand le patient est plus stable sur le plan clinique.

Dans la RCH :

En cas d'inflammation minime, les résultats endoscopiques peuvent être limités à une perte de schéma vasculaire normale due à un œdème et à une perte de transparence muqueuse.

Les cas d'inflammation plus avancés peuvent montrer une muqueuse abondante, un érythème, une granularité et une friabilité voire des ulcérations.

Dans la MC :

Une maladie bénigne peut se présenter uniquement sous forme d'érythème irrégulier et de friabilité légère avec distorsion de l'habituel modèle vasculaire muqueux.

En cas d'atteinte plus importante, on peut observer des ulcérations voire un aspect pavé caractéristique.

Histologie :

Les biopsies font partie intégrante du diagnostic, elles doivent être réalisées, transportées et étudiées selon des critères spécifiques (plusieurs biopsies d'au moins 5 sites comprenant le

rectum, le colon et l'iléon, les échantillons doivent comprendre des segments de muqueuse atteinte et non atteinte sur le plan macroscopique).

Les principaux critères histologiques de la MC sont une atteinte focale inflammatoire, une irrégularité focale des cryptes (invaginations que forme la paroi interne de l'intestin) et la présence de granulomes inflammatoires pour les formes coliques. Pour les formes iléales, on retrouve en plus des critères précédents, une irrégularité de l'architecture des villosités qui sont des petites saillies ressemblant à des poils recouvrant les replis que fait la paroi de l'intestin.

Les principaux critères histologiques de la RCH sont une distorsion non focale de l'architecture des cryptes, une inflammation trans-muqueuse non focale avec une infiltration de plasmocytes basophiles éventuellement associé à des abcès cryptiques.

Imagerie :

Les examens d'imagerie (radiographie, échographie, scanner, IRM) permettent d'évaluer l'activité de la maladie ainsi que de voir d'éventuelles complications (sténoses, dilatations, fistules). (13)

8.Traitements médicamenteux

Les MICI ne pouvant être guéris actuellement, l'approche thérapeutique des MICI englobe trois principaux buts :

- 1) Induire et maintenir une rémission
- 2) Prévenir les complications liées à la maladie
- 3) Améliorer la qualité de vie et minimiser les effets secondaires

Pour cela, on distingue plusieurs classes de molécules comprenant les 5 amino-salicylés, les glucocorticoïdes, les immunosuppresseurs et les biothérapies immunomodulatrices avec notamment les anti-TNF et les anti-interleukines. Les recherches sur les mécanismes et les médiateurs inflammatoires se poursuivent afin d'améliorer les stratégies thérapeutiques (avec des pistes qui reposent sur l'immunité mais aussi sur le microbiote intestinal).

8.1. Les 5-aminosalicylés (5 ASA)

Les 5 amino-salicylés font partie des plus anciens traitements et sont encore largement employés en particulier dans la RCH légère à modérée en poussée comme en entretien dont ils sont le traitement de première intention. Leur emploi dans la maladie de Crohn est plus mitigé avec une efficacité jugée au mieux modeste.

L'archétype de cette classe médicamenteuse est la sulfasalazine.

La sulfasalazine se compose de deux molécules, le 5ASA (mésalazine) et la sulfapyridine liées par une liaison de type azolé. La sulfasalazine a été initialement développée pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) avant que les essais cliniques démontrent par hasard un effet bénéfique sur les symptômes gastro-intestinaux des sujets atteints de RCH de façon concomitante à la PR.

Quand elle atteint le colon, la liaison diazolé est rompue par des azoréductases bactériennes libérant les deux molécules : la mésalazine et la sulfapyridine. Un schéma du clivage de liaison est présenté dans la figure 3 ci-dessous. C'est cette liaison qui permet son effet dans le colon et l'iléon distale et non dans l'estomac ou le début du petit intestin.

La molécule active est la mésalazine qui est un 5ASA. La sulfapyridine est quant à elle responsable des effets secondaires de la sulfasalazine.

Même si la mésalazine est un salicylé, son effet thérapeutique ne semble pas lié à l'inhibition des cyclooxygénases, en effet, les AINS traditionnels peuvent en fait exacerber les MICI.

Plusieurs sites d'actions potentiels ont été démontrés in vitro pour la mésalazine incluant une inhibition de la production d'IL-1 et du TNF alpha, une inhibition de la voie de la lipooxygénase, le fait de piéger les radicaux libres, une inhibition de NFkB qui est un facteur de transcription pivot pour la production de médiateurs inflammatoires.

La sulfapyridine est quant à elle responsable d'effets secondaires, cette découverte ayant conduit au développement de composés 5ASA dit de deuxième génération pour palier à ces effets secondaires.

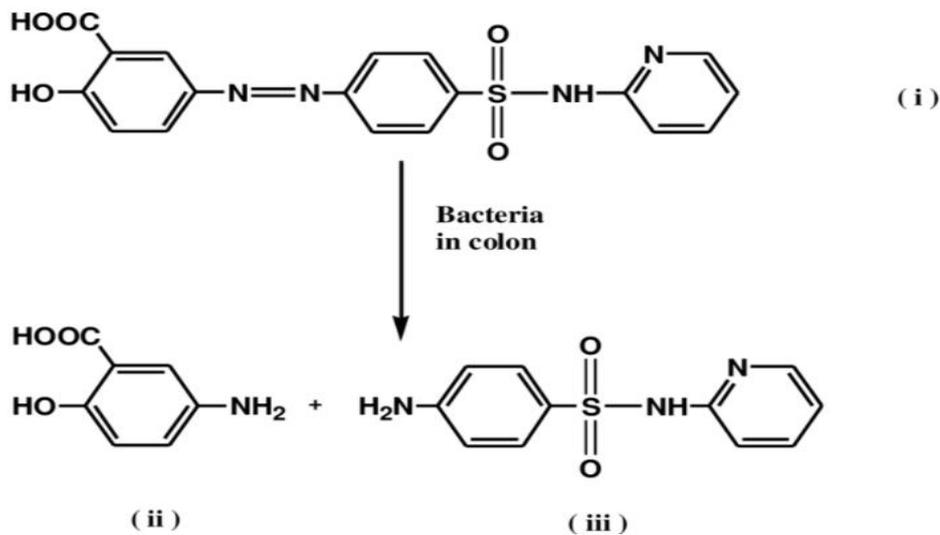


Figure 3 : Clivage de la sulfasalazine par les azoréductases bactériennes intestinales. (14)

Ces 5ASA de deuxième génération peuvent être divisés en deux groupes : les pro-drogues et les médicaments enrobés.

Les pro-drogues possèdent la même liaison azolée que la sulfasalazine mais sans sulfapyridine remplacé par un autre 5ASA (olsalazine) ou un composé inerte (balsalazide). Ces composés agissent sur des sites similaires à la sulfasalazine le long du tractus gastro-intestinal.

Les approches alternatives (médicaments enrobés) utilisent soit une formulation à libération retardée (libération dans tout l'intestin grêle et le colon) soit un enrobage sensible au pH (libération dans l'iléon terminal et le colon).

Les 5ASA de deuxième génération possèdent en général, une efficacité thérapeutique similaire avec moins d'effets secondaires que la sulfasalazine ce qui permet de les utiliser à des doses supérieures et d'obtenir ainsi un meilleur contrôle de la maladie.

Les préparations topiques de mésalazine en suppositoire ou lavement sont efficaces dans la rectite et la RCH distale respectivement. Elles se sont montrées plus efficaces que l'hydrocortisone topique dans ce contexte.

L'association des formes orales et rectales aurait une meilleure efficacité que les formes orales seules dans le cas de RCH distales.

Les effets secondaires de la sulfasalazine apparaissent chez 10 à 45% des patients avec une RCH et sont principalement liés à la sulfapyridine. On a des effets secondaires liés à la dose tels que les maux de tête, les nausées et la fatigue. Ces effets peuvent être minimisés en prenant le médicament au cours du repas ou en diminuant la dose. Les effets secondaires de type allergie comprennent le rash, la fièvre, le syndrome de Stevens-Johnson, les hépatites, les pneumonies, une anémie hémolytique et une myelosuppression. La sulfasalazine diminue le nombre et la motilité des spermatozoïdes entraînant une baisse de la fertilité masculine. Elle inhibe aussi l'absorption des folates ce qui a conduit à une administration concomitante d'acide folique.

Les nouvelles formulations de 5ASA sont quant à elles, généralement bien tolérées avec des effets secondaires peu fréquents et mineurs. Les maux de tête, une dyspepsie et un rash sont les plus fréquents. Les diarrhées apparaissent communément avec l'olsalazine (10 à 20% des patients).

Enfin, la néphrotoxicité, bien que rare d'après les études, est un effet secondaire plus sérieux. La mésalazine a en effet été associée à des cas de néphrite interstitielle et tandis que son rôle pathogène est controversé, la fonction rénale doit être surveillée chez les patients recevant ces médicaments.

Un tableau comprenant les molécules commercialisées en France, les formes galéniques et leur dosage est présenté ci-dessous.

NOM DE LA MOLÉCULE	NOM COMMERCIAL DU MÉDICAMENT	FORMES	Dose de poussée	Dose d'entretien
Sulfasalazine	Salazopyrine®	Orale à 500 mg		
Mésalazine	Fivasa®	Orale à 400 et 800 mg	2 à 4 g/j	2g/j
		Suppositoire à 500 mg	1 à 3 /j	1 à 3 /j
Mésalazine	Pentasa®	Orale à 500 mg, 1 g et 2 g	2 à 4 g/j	2g/j
		Suppositoire à 1 g	1 à 3 /j	1 à 3 /j
		Solution pour lavement à 1 g	1 à 2/j	1 à 2/j
Mésalazine	Rowasa®	Orale à 250 et 500 mg	2 à 4 g/j	2g/j
		Suppositoire à 500 mg	1 à 3 /j	1 à 3 /j
Olsalazine	Dipentum®	Orale à 250 mg et 500 mg	2 à 4 g/j	2g/j
Acide para-aminosalicylé	Quadrasa®	Solution pour lavement à 2 g	1 à 2 /j	

Tableau 1 : Liste des 5ASA commercialisés en France

8.2. Les Glucocorticoïdes

Les Glucocorticoïdes constituent un pilier du traitement des MICI de par leur rapidité d'action et leur efficacité.

Les molécules glucocorticoïdes peuvent être utilisées pour induire une rémission dans les poussées d'intensité moyenne à sévère de MC et de RCH mais ne sont pas efficaces à maintenir une rémission à cause de leur effets secondaires qui ont conduit à mettre d'avantage l'accent sur la limitation de la durée (en général moins de 7 semaines) et de la dose cumulée.

Leur mécanisme d'action anti-inflammatoire est médié par une liaison à des récepteurs endogènes aux glucocorticoïdes qui vont agir comme facteur de transcription pour initier ou réguler la transcription de gènes tels que celui du facteur nucléaire kappa et de la protéine activatrice AP-1 qui sont de puissants facteurs de transcription de nombreuses cytokines pro-inflammatoires et de gènes d'adhésion. (15)

Un tableau des molécules commercialisées en France est présenté ci-dessous :

Nom de la molécule	Nom commercial	Voie d'administration
Prednisone	Cortancyl®	Voie orale
Prednisolone	Solupred®	Voie orale
Méthylprednisolone	Médrol®	Voie orale
Budésonide	Entocort®, Mikicort®	Voie orale
Méthylprednisolone	Solumédrol®	Injectable
Hydrocortisone	Colofoam®	Rectale (mousse)
Betaméthasone	Betnesol®	Voie orale, rectale, injectable

Tableau 2 : Liste des molécules glucocorticoïdes commercialisées en France (16)

Il n'existe pas de consensus sur la posologie, mais en France il est recommandé d'utiliser 1mg/kg/j d'équivalent Prednisone sans dépasser 60 mg par jour en général sachant que l'incidence des effets secondaires augmente à plus de 40 mg/j (voie orale). Chez les anglo-saxons, une posologie de 40 mg/j est recommandée.

La voie IV peut être recommandée en cas de non réponse à la voie orale et dans des situations d'urgences.

Dès lors que la rémission est obtenue, la posologie doit être diminuée progressivement de 5 à 10 mg/semaine jusqu'à atteindre la posologie de 15 à 20 mg/ jour. Cette dose est ensuite réduite de 2,5 à 5 mg/semaine jusqu'à l'arrêt.

Concernant la prise des GC par voie orale, il est recommandé de les prendre en une prise matinale vers 8h pour « imiter » le pic naturel de cortisol qui a lieu à cette heure. (15)

Concernant le budésonide qui a la particularité d'avoir une action locale limitée à l'intestin et donc de ne diffuser que faiblement dans la circulation sanguine, la posologie est de 9 mg/jour le matin. Il est intéressant dans le traitement des poussées de MC iléo-colique droite d'intensité légère à modérée.

Les Lavements corticoïdes sont utiles chez les patients dont la maladie se limite au rectum et au colon gauche.

Les principaux inconvénients liés aux corticoïdes sont une non réponse au traitement (cortico-résistance), une cortico-dépendance (rechute de la maladie à l'arrêt ou lors de la diminution de la dose) et un profil d'effets secondaires étendu notamment des corticoïdes systémiques.

Les effets secondaires incluent : acné, modification de la répartition des graisses, anxiété, insomnie, hyperphagie avec prise de poids, hyperglycémie, ostéoporose, cataracte et insuffisance surrénalienne à l'arrêt du traitement. Ces effets secondaires sont moins importants avec le budésonide et les thérapies topiques (lavements).

Il peut être recommandé d'avoir recours à une supplémentation vitamino-calcique concernant le risque d'ostéoporose induite en particulier chez les sujets à risque (personnes âgées), de faire un régime sans sel ou réduit en sel en fonction du profil du patient, de

diminuer la consommation de sucre, de surveiller la tension, la glycémie, le poids, les yeux et les os. (14) (15)

8.3. Les immunosuppresseurs (IS)

Les immunosuppresseurs les plus utilisés à ce jour sont les analogues des purines, le méthotrexate et la ciclosporine.

Les analogues des purines

Les analogues des purines, l'azathioprine (Imurel®) et la 6-mercaptopurine (Purinéthol®) sont deux molécules prodrogues (l'azathioprine est convertie en 6-mercaptopurine qui est ensuite métabolisée en nucléotide 6-thioguanine qui est la fraction active présumée) qui agissent en altérant la biosynthèse des purines et inhibant la prolifération cellulaire. Ces médicaments sont généralement utilisés de manière interchangeable avec les ajustements de dose appropriés en particulier dans les MC en sevrage des corticoïdes et en maintien de la rémission.

La posologie d'azathioprine est de 2 à 2,5mg /kg/j avec un bénéfice thérapeutique généralement obtenu à des doses de 75 à 150 mg/j.

La posologie de la 6-mercaptopurine est de 1 à 1,5 mg/kg/j avec un bénéfice thérapeutique à des doses de 50 à 100mg/j.

Les dérivés des thiopurines ont un délai d'action d'environ 3 voire 6 mois, raison pour laquelle ces molécules sont préconisées en maintien de la rémission plutôt qu'en induction.

Leurs effets secondaires comprennent : nausées, diarrhées, fièvre (le premier mois), une pancréatite aiguë (le premier mois, qui représente une contre-indication définitive), une alopecie, une cytopénie (une leucopénie légère est prédictive de l'efficacité du traitement), une toxicité hépatique, des infections opportunistes en particulier virales, un risque de cancer dont un lymphome (non hodgkinien) en particulier chez les personnes âgées et un cancer de la peau non mélanome.

En cas d'apparition d'effets secondaires, pour statuer sur une anomalie constitutionnelle sous-jacente, il peut être pratiqué un génotypage de l'enzyme thiopurine S-méthyltransférase (TPMT) qui catabolise les thiopurines. En effet, les sujets déficients sont plus à risque d'effets secondaires.

La surveillance comprend une NFS toutes les semaines le premier mois, puis une fois par mois puis tous les 3 mois, un bilan hépatique complet une fois tous les 3 mois, un frottis cervico-vaginal régulier, une lipase en cas de douleurs abdominales et un examen dermatologique annuel.

Le méthotrexate

Le méthotrexate est une molécule immunosuppressive utilisée notamment dans les MC sévères en cas de cortico résistance ou cortico dépendance et de manière plus marginale dans la RCH (efficacité non démontrée), en 3^{ème} intention après les analogues des purines et les anti-TNF. Il est aussi utilisé dans d'autres maladies auto-immunes telles que la polyarthrite rhumatoïde et le psoriasis.

C'est un analogue de l'acide folique qui inhibe de façon compétitive l'enzyme dihydrofolate réductase qui réduit l'acide dihydrofolique en différents acides tétrahydrofoliques, cette étape étant nécessaire à la synthèse d'ADN. Cependant ses effets anti-inflammatoires impliquent d'autres mécanismes.

Il est utilisé par voie SC ou IM à une dose allant de 15 à 25mg/semaine sachant que l'efficacité de la voie orale n'a pas été démontré (imprédictibilité de l'absorption digestive).

Les effets secondaires du méthotrexate sont : des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), une stomatite, des aphtes buccaux, une leucopénie, une pneumopathie interstitielle et une toxicité hépatique dont une fibrose hépatique (accrue en cas de consommation excessive d'alcool, d'obésité et de diabète).

Pour améliorer la tolérance au méthotrexate, on prescrit en plus un traitement par acide folique.

Le méthotrexate est contre-indiqué pendant la grossesse (tératogène et abortif). Chez la femme en âge de procréer, il doit être utilisé accompagné d'une contraception efficace.

La surveillance comprend une NFS et des tests hépatiques tous les 7 à 10 jours le premier mois, puis tous les mois puis tous les 2 à 3mois. En cas de doute sur une atteinte hépatique, il peut être nécessaire de réaliser une biopsie hépatique. (14) (17)

La cyclosporine

La cyclosporine est un immunosuppresseur inhibiteur de la calcineurine, enzyme impliquée dans la translocation nucléaire de NF-AT, facteur de transcription essentiel de l'IL 2. Elle agit en bloquant la synthèse de l'IL2, inhibant ainsi l'activation de la prolifération des LT et la synthèse de cytokines pro-inflammatoires.

Son efficacité est établie dans les poussées sévères cortico-résistantes de RCH, elle permet notamment de retarder une intervention chirurgicale. Son efficacité étant moins bien démontrée dans la MC, elle est utilisée que dans de rares cas tels qu'une MC fistulisante avec cependant un risque de rechute significatif nécessitant d'autres stratégies thérapeutiques pour maintenir la fermeture de la fistule. Son utilisation est limitée à quelques mois (3 à 4 mois) afin de contrôler une poussée sévère, le maintien étant assuré par un analogue des purines introduit pendant le traitement par cyclosporine.

Elle est utilisée initialement par voie IV à la posologie de 2 à 4mg/kg/j pendant quelques jours (7 jours en général) avant un relai par voie orale (Néoral), deux fois par jour à heure fixe matin et soir et sous surveillance attentive des taux de cyclosporine devant être compris entre 300 et 400 ng/ml.

Son profil d'effets secondaires est significatif et comprend une insuffisance rénale (IR), une hypertension artérielle, des effets secondaires dermatologiques (augmentation de la pilosité, folliculite, acné), neurologique (fourmillements des extrémités, tremblements et crises d'épilepsie notamment en cas de dénutrition sévère et hypolipidémie), hypomagnésémie et risque infectieux.

Une surveillance de la tension (tous les 15 jours puis tous les mois), de la fonction rénale (créatininémie tous les 15 jours puis tous les mois) et du taux de magnésium est nécessaire.

8.4. Les immunomodulateurs biologiques

Les biothérapies sont des anticorps (Ac) monoclonaux humanisés ou chimériques dirigés contre un antigène spécifique. Les Anti-TNF α qui sont des biothérapies dirigées contre le facteur inflammatoire TNF α qui est une des cytokines principales de la réponse immunitaire caractéristique de la maladie de Crohn sont la classe thérapeutique la plus récente dans le traitement des MICI. Il y a actuellement trois molécules ayant une AMM en France dans le traitement des MICI : l'Infliximab (Remicade), Adalimumab (Inflectra) et le golimumab (Simponi).

De nouvelles molécules anti-interleukines sont disponibles à ce jour, il s'agit du Védolizumab (Entyvio) et de l'ustekinumab (Stelara).

Nous ne parlerons que des anti-TNF α dans ce travail.

L'infliximab (Remicade et ses biosimilaires)

L'infliximab est une Immunoglobuline chimérique (25% murin et 75% humaine) qui se lie et neutralise le TNF α . Il est indiqué en cas de MC modérée à sévère et réfractaire (c'est-à-dire sans amélioration malgré un traitement par corticoïde et/ou azathioprine) ainsi que dans les MC fistulisantes (en particulier entéro-cutanée).

Il est administré par perfusion IV de 2h à la dose de 5 mg/kg à intervalle de plusieurs semaines à mois (demi-vie plasmatique de 8 à 10 jours).

Les effets secondaires de l'infliximab comprennent :

Des réactions aiguës telles qu'une fièvre, des frissons, de l'urticaire voire un choc anaphylactique et sub-aiguës telle que la maladie du sérum. Ces réactions peuvent inciter à soit ralentir la vitesse de perfusion, adjoindre un traitement anti-histaminique ou à interrompre le traitement.

Des troubles cardio-vasculaires (contre-indication en cas d'insuffisance cardiaque classée III et IV selon la NYHA), respiratoires (tels que des infections dont la tuberculose ayant conduit à dépister une tuberculose latente avant l'introduction du traitement), des sténoses intestinales (précaution d'emploi en cas de sténose pré-existante) et une immunogénicité (anticorps anti-infliximab diminuant l'efficacité du traitement et pouvant nécessiter

d'augmenter la dose, de réduire l'intervalle entre deux perfusions ou d'adjoindre un traitement corticoïde ou immunosuppresseurs).

Enfin, comme avec les IS, on s'inquiète d'une possible incidence accrue de lymphome non hodgkinien même si aucun rôle causal n'a été formellement établi.

L'adalimumab (Humira)

L'adalimumab est un agent anti-TNF similaire à l'infliximab mais entièrement humanisé (sans protéine de souris). Il a globalement les mêmes indications que l'adalimumab (plus la RCH modérée à sévère réfractaire) et peut s'avérer efficace chez les patients ne tolérant pas l'infliximab.

Il est administré par voie sous-cutanée (SC) à deux semaines d'intervalles (S0 : 160mg ou 80mg et S2 : 80 ou 40mg...). Les injections se faisant en SC, elles peuvent être réalisées au domicile du patient par ce dernier ou par une infirmière.

Ces effets secondaires sont : une réaction au point d'injection (enflure, démangeaisons ou rougeur), des infections des voies respiratoires supérieures, des sinusites, des nausées, des symptômes imitant un lupus et dans de rares cas un lymphome et une inflammation du système nerveux central.

Golimumab (Simponi)

Le Golimumab est un agent anti-TNF entièrement humanisé. Il a une AMM en France dans la RCH modérée à sévère après échec des traitements conventionnels. Il n'a pas d'AMM pour la MC car n'a pas été étudié pour cette indication.

Il est administré par voie sous cutanée en induction à 200 mg pour la première injection puis à 100mg deux semaines après. Par la suite, il est administré toutes les 4 semaines à une dose allant de 50 à 100mg en fonction du poids. (50 si moins de 80 kg et 100 si plus de 80 mg).

Les effets secondaires du Golimumab comprennent :

Infections opportunistes, réactivation tuberculose latente, immunisation au Golimumab, éruptions cutanée type eczéma ou psoriasis, céphalées passagères, hépatites, Insuffisances cardiaques, baisse des globules sanguines, maladies neurologiques démyélinisantes (sclérose en plaque), lupus, lymphome (non certain).

Toutes ces molécules anti-TNF nécessite la réalisation d'un bilan pré-thérapeutique qui vérifie l'absence de contre-indications au moins temporaires ou de précautions d'emploi particulières.

On recherche donc une infection évolutive, des infections dont on n'aurait pas fait le diagnostic (virus hépatite B, VIH, tuberculose latente).

On vérifie l'absence de cancer au cours des 5 dernières années (crainte qu'une baisse de l'immunité facilite la récurrence).

On vérifie que tous les vaccins sont bien à jour car comme avec tous les médicaments immunosuppresseurs, les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués (fièvre jaune, rougeole, oreillons, rubéole, tuberculose et varicelle). Si ces vaccins sont nécessaires, ils doivent être faits au moins 3 semaines avant le début du traitement. (18)

9.Traitement chirurgical des MICI :

Les stomies de dérivation (colostomie ou iléostomie) :

Il s'agit d'une dérivation temporaire du flux fécal notamment en cas de manifestations anopérinéales sévères réfractaires aux autres traitements (antibiotiques, immunosuppresseurs, infliximab, encollage biologique, fistulostomie, mise en place de séton et lambeau d'avancement).

La colostomie consiste à créer une ouverture dans le côlon vers l'extérieur du corps à travers la paroi abdominale.

L'iléostomie consiste à pratiquer une ouverture dans l'iléon vers l'extérieur du corps à travers la paroi abdominale.

La résection iléo-caecale pour maladie de Crohn :

Chirurgie qui consiste à enlever une partie de l'intestin grêle et la première partie du colon (le caecum) avant de relier les deux extrémités restantes à l'aide de points de sutures ou agrafes. Cette dernière intervention est appelée anastomose. La résection iléo-caecale peut

être nécessaire dans des cas de sténose iléale terminale, péritonite avec perforation, abcès volumineux, fistule complexe ou Crohn étagé.

La colectomie segmentaire :

Chirurgie « novatrice » qui consiste à n'enlever qu'une partie du colon notamment en cas de maladie de Crohn localisée pour laquelle une colectomie totale peut paraître excessive. Cette opération présente l'avantage d'espérer un meilleur résultat fonctionnel mais exposerait peut-être à un risque de récurrence plus élevé qu'une colectomie totale.

La colectomie subtotale avec anastomose iléo-rectale :

Chirurgie qui consiste à enlever presque tout le colon laissant en place tout l'intestin grêle en amont et en aval le rectum et une partie du sigmoïde. Cette opération est réalisée notamment en cas de colite aiguë grave compliquant une RCH en urgence, ou à froid, en cas de maladie de Crohn mal contrôlée par le traitement médical avec sténose colique symptomatique, en cas de dysplasie et de cancer.

La coloproctectomie totale avec anastomose iléo-anale :

Chirurgie consistant en l'ablation complète du colon et du rectum suivie d'une anastomose iléo-anale. Cette opération peut être nécessaire dans certains cas de RCH, de colite indéterminée, de dysplasie et de cancer. Cependant en cas de MC iléo-colique nécessitant une coloproctectomie l'anastomose iléo-anale est peu recommandée tandis que l'iléostomie définitive est indiquée.

Colostomie ou iléostomie temporaires ou permanentes

La colostomie et l'iléostomie sont temporaires ou permanentes. Le médecin peut pratiquer une colostomie ou iléostomie temporaires afin de permettre à l'intestin de se reposer et de guérir après une chirurgie. La colostomie ou iléostomie sera définitive si on enlève la partie inférieure du rectum et le sphincter anal au cours de la résection de l'intestin ou dans certains cas de MC iléo-colique.

II. Les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin chez les personnes âgées

1. Epidémiologie

D'une manière globale, les études ont montré une fréquence de 10 à 15% de MICI diagnostiquées après 60 ans (late onset IBD). Les MICI du sujet âgé y compris les patients diagnostiqués jeunes (long-standing IBD) représente ainsi environ 10 à 30% de la population totale. L'incidence des MICI diagnostiquée après 60 ans diminue avec l'âge avec une fréquence de 65% entre 60 et 70 ans, de 25% entre 70 et 80 ans et de 10% chez les plus de 80 ans. Le rapport MC/RCH est plus important chez la population pédiatrique par rapport aux jeunes adultes et aux personnes âgées chez qui la RCH est légèrement plus répandue. De même, les ratio homme/femme diffèrent au regard de l'âge avec une prédominance d'atteinte de la femme dans la MC de l'adulte et de la personne âgée et de l'homme dans la RCH de l'adulte et de la personne âgée.

L'incidence de la MC et de la RCH est de 3/100 000 et 3 à 11/100 000 respectivement, en Europe, chez les patients âgés de plus de 60 ans.

De part le fait que la mortalité dans les MICI n'est pas augmentée, que la maladie est plus souvent diagnostiquée, sa prévalence globale devrait considérablement augmenter parmi les personnes âgées. (19)

2. Etiologie

Sur le plan génétique :

Il a été montré que le rôle de la génétique semble moins important au vu de la plus faible fréquence de formes familiales chez les personnes âgées par rapport aux adultes et surtout aux enfants, ceci pouvant suggérer une influence environnementale plus importante que chez le jeune.

L'étude génétique a conduit à associer des gènes aux formes pédiatriques (ex : la mutation du gène NOD2 a été montrée plus fréquente dans la population pédiatrique de moins de 17 ans dans une population de juifs ashkénazes) cependant peu d'études ont été réalisées dans ce même but chez la population âgée.

Sur le plan environnemental :

Malgré le lien de certains traitements avec les MICI tous âge confondus y compris les antibiotiques, les AINS, les oestroprogestatifs et la particularité des personnes âgées à être exposée à plus de médicaments, aucune piste concernant un éventuel impact d'un médicament dans le développement d'une MICI chez la personne âgée n'a été exploré.

Concernant le tabac qui est le facteur de risque environnemental le plus étudié et reconnu, il semblerait que son rôle protecteur dans la RCH coïncide avec la plus forte prévalence de forme extensive chez les personnes âgées arrêtant de fumer (en prévention du risque cardio-vasculaire) et chez l'enfant ne fumant pas par rapport à la population adulte.

Sur le plan du microbiote intestinal :

Le microbiote intestinal d'un adulte sain est généralement composé de 1000 espèces dont on estime que 60-70% restent incultivées à ce jour. Cette structure de la communauté bactérienne est établie approximativement vers l'âge de 2 – 3 ans et elle reste stable tout au long de la vie adulte. Elle évolue ensuite avec le vieillissement.

Les changements physiologiques liés à l'âge (inflamm-ageing: état inflammatoire chronique de bas grade, ralentissement du transit pouvant provoquer une charge bactérienne excessive...) , la modification du mode de vie (sédentarité, institutionnalisation...) , le comportement nutritionnel (baisse de l'appétit, malnutrition, dénutrition...), les fonctionnalités déclinantes du système immunitaire (immuno-senescence), les traitements médicamenteux (polymédication) affectent inévitablement l'écosystème intestinal au cours du vieillissement. Cependant malgré la proportion croissante de personnes âgées et l'allongement de la durée de la vie, les études portant sur les changements du microbiote intestinal durant le processus de vieillissement et leurs conséquences possibles sur l'état de santé sont encore limitées.

Plusieurs études ont rapporté une diminution du Clostridia du groupe XIVa qui est l'un des deux groupes majeurs appartenant au phyla des Firmicutes (phyla bactérien majoritaire avec les bactéroïdètes moins abondants).

La proportion des Clostridia du groupe IV, autre groupe majeur des Firmicutes est soit augmentée ou inaltérée en fonction des études.

Plusieurs études ont constaté une diminution chez les personnes âgées de *F. prausnitzii* qui appartient au Clostridia du groupe IV et qui est très étudiée car elle serait associée à des effets bénéfiques pour la santé. Sa réduction est également associée au développement de la maladie de Crohn.

Les données concernant l'effet du vieillissement sur le phyla des Bacteroidetes sont aussi controversées avec des études qui décrivent une diminution et d'autres une augmentation.

Le rapport entre ces deux groupes étant considéré comme un paramètre informant sur l'état général du microbiote intestinal, il a été rapporté que le rapport Firmicutes / Bactéroïdètes était soit inférieur ou égale chez les personnes âgées par rapport aux sujets jeunes en fonction des études. (20)

A ce jour, il n'y a pas d'études publiées sur la composition de l'écho système intestinal des sujets diagnostiqués après 60 ans de MICI.

Enfin le fait que des bactéries spécifiques aient été associées à des localisations spécifiques des MICI suggère que la composition du microbiote intestinal a peut-être un impact sur le phénotype de la maladie mais on ne sait pas si cela peut expliquer les différents phénotypes rencontrés à travers le spectre de l'âge.

Sur le plan immunologique :

Actuellement, il est connu que le vieillissement est associé à une immuno-senescence qui correspond à un état de dysrégulation affectant de multiples niveaux de la réponse immunitaire. Ceci contribue non seulement à une augmentation de la susceptibilité des sujets âgés aux maladies infectieuses et à la diminution de leurs réponses vaccinales mais aussi, probablement, aux phénomènes d'auto-immunité et à la pathologie cancéreuse. (21)

Cependant, de même que pour le microbiote intestinal, malgré la connaissance des différences entre le système immunitaire des populations jeunes et plus âgées, comment ces changements contribuent aux MICI à travers le spectre de l'âge reste à déterminer. (22)

3.Phénotype et présentation clinique chez les personnes âgées

Dans la MC :

Dans la maladie de Crohn du sujet âgé, l'atteinte colique prédominerait par rapport aux formes iléales et iléo-coliques. La maladie est moins sévère avec une plus forte incidence de formes inflammatoires pures par rapport aux formes compliquées (sténosantes et perforantes). Une étude menée dans le nord de la France a cependant montré une fréquence légèrement plus importante de manifestation périnéale lors du diagnostic chez les personnes âgées.

Les personnes âgées présenteraient moins de douleurs abdominales, de perte de poids et d'anémie sans doutes du fait d'une présentation colique prédominante ainsi que moins ou autant de manifestations extra-intestinales. Les crises initiales peuvent cependant être plus sévères que chez le jeune.

Dans la RCH, les formes distales (proctites et les atteintes coliques gauches) sont plus fréquentes que les pancolites par rapport aux sujets plus jeunes. Comme dans la MC, les symptômes au diagnostic sont moins prononcés que chez le jeune avec moins de diarrhées, de douleur abdominale et de perte de poids ainsi que moins de manifestations extra-intestinales cependant les crises initiales peuvent être, comme dans la MC, plus sévères que chez le jeune. (23)

Un résumé de la localisation et du phénotype est présenté dans le tableau suivant.

Table 2 Location and phenotype at diagnosis*			
Location and phenotype	Paediatric-onset	Adult-onset	Elderly-onset
Crohn's disease			
Location	L3>L2>L1 [‡]	L3>L2>L1	L2>L3>L1
Phenotype	B1>B2>B3	B1>B2>B3	B1>B2>B3
Ulcerative colitis			
Location	E3>E1>E2	E1 & E2>E3	E2>E1>E3
*According to the Montreal classification. †L2 more prevalent in very early onset Crohn's disease. Classification: L1, terminal ileum; L2, colon; L3, ileocolonic disease; B1, inflammatory phenotype without stricture formation and penetrating disease; B2, stricturing disease; B3, penetrating disease; E1, proctitis; E2, left-sided disease; E3, extensive disease.			

Tableau3 : Localisation et phénotype des MICI en fonction de l'âge

4. Evolution au long cours

Le peu d'études concernant la population âgée montrent que la maladie de Crohn a une évolution globalement stable au cours du temps sans extension de la maladie comparée notamment aux maladies de Crohn contractées dans l'enfance. De même, la probabilité de voir apparaître des complications avec le temps est plus faible chez les personnes âgées par rapport aux formes pédiatriques. Cette évolution moins agressive se traduit par un moindre recours aux thérapies immunomodulatrices et une plus faible fréquence de résection intestinale (étude australienne).

L'évolution de la RCH, comme la MC, est moins sévère que dans les formes pédiatriques avec moins d'extension de la maladie au cours du temps et un comportement globalement stable.

En cas de chirurgie (anastomose iléo-anale), le taux d'échec de l'anastomose ne diffère pas de celui des jeunes patients cependant le risque d'incontinence est plus important ainsi un historique d'incontinence pré-opératoire devrait ordinairement contre-indiquer cette chirurgie. Une sélection prudente de patients avec de bonnes fonctions sphinctériennes et capacités cognitives devrait conduire à une meilleure tolérance de l'anastomose iléo-anale.

Une comparaison de l'évolution de la maladie de crohn entre les enfants et les personnes âgées est présenté ci-dessous :

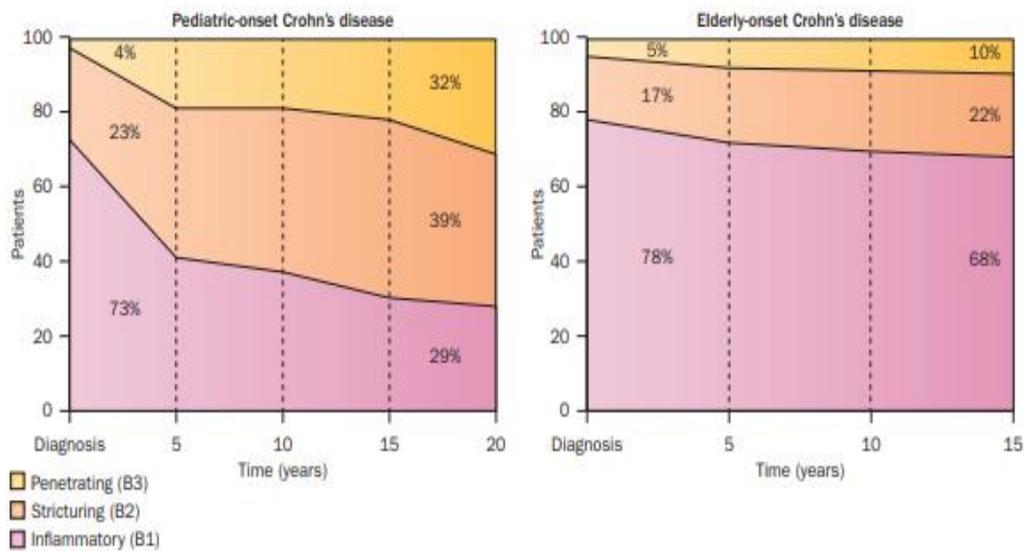


Figure 4 : Comparaison de l'évolution du phénotype de la MC entre les malades pédiatriques et les malades âgés de plus 60 ans.

5. Diagnostic et diagnostic différentiel

Le diagnostic chez la personne âgée peut se révéler plus compliqué de part une présentation clinique un peu différente par rapport au jeune adulte (pauci symptomatique), la prévalence plus importante de maladies mimant les symptômes des MICI et la non prise en compte du diagnostic de MICI chez la personne âgée. Il a été évalué que le risque d'erreur de diagnostic s'élève à 60 % comparé à 15% chez le jeune. Le délai de diagnostic a été évalué à environ 6 ans chez la personne âgée.

Le diagnostic différentiel comprend la maladie diverticulaire, la colite ischémique, la colite induite par les AINS ou les antibiotiques, la colite radique et les colites infectieuses. (24)

La maladie diverticulaire ou diverticulose est l'inflammation d'origine infectieuse des diverticules (hernies qui se forment dans le colon (sigmoïde ou gauche majoritairement) et qui sont observées chez environ 50% des personnes de plus de 70 ans). Cette inflammation peut se compliquer par un abcès, une péritonite, une fistule ou une sténose, diagnostiqué par un scanner, et pouvant compliquer la différenciation entre une diverticulite et une maladie de Crohn. Les diverticules peuvent également saigner, ces rectorragies étant un symptôme que l'on retrouve également dans les MICI. (25)

La colite ischémique est une lésion segmentaire du gros intestin consécutive à une interruption de la circulation sanguine à travers les artères qui irriguent le gros intestin. On retrouve, entre autres, comme facteurs de risques, l'insuffisance cardiaque congestive, la maladie vasculaire périphérique, le diabète, l'arythmie et l'hypovolémie. Elle se caractérise par une apparition rapide, une douleur abdominale voire des selles sanglantes en cas d'ulcères. (26)

La colique radique est observée suite à une radiothérapie lors d'un cancer de la prostate ou gynécologique.

Les colites infectieuses avec des diarrhées sanglantes peuvent être confondues avec les MICI et un large diagnostic différentiel doit être envisagé avec en particulier les infections à Clostridium difficile, Shigella, Campylobacter, Salmonella et E.Coli 0157:H7. L'apparition aiguë des symptômes et la fièvre sont caractéristiques et le diagnostic est posé par la culture des selles et suite à la résolution rapide en deux semaines des symptômes. (21)

6. Traitement

6.1. Traitement médicamenteux

La prise en charge médicamenteuse des MICI chez les personnes âgées de plus de 60 ans est un challenge pour plusieurs raisons :

L'exclusion de cette population des essais limite la prise de décisions.

Les comorbidités, la polymédication, les troubles cognitifs et fonctionnels qui sont plus fréquents chez cette population posent des problèmes notamment d'adhérence au traitement, d'erreurs médicamenteuses et d'interactions médicamenteuses.

Actuellement, les études montrent que la stratégie de prise en charge chez la personne âgée est de « commencer doucement et d'aller doucement » puisqu'il a été observé que les prescripteurs préfèrent des thérapies telles que les 5 aminosalicylés y compris dans la MC (pour laquelle l'efficacité reste discutée) et les corticoïdes tandis que les Immunosuppresseurs et les biothérapies sont moins utilisés au moins au début de la maladie chez cette population d'après certaines études. Ces décisions peuvent être liées d'une part à l'idée actuelle qui est que les MICI des personnes âgées ont un risque plus faible de progresser vers des formes plus compliquées ainsi qu'au potentiel d'effets secondaires de

ces thérapies notamment le risques de lymphomes et d'infections des immunosuppresseurs et des biothérapies qui sont encore plus pertinents chez cette population.

Les 5 aminosalicylés :

Les 5 aminosalicylés sont l'option thérapeutique privilégiée chez les personnes âgées atteints de RCH mais aussi en cas de MC.

En effet, les 5ASA sont relativement sûres et efficaces avec peu d'effets secondaires sérieux.

Cependant, des cas de néphrotoxicité ont été rapportés et des études ont montré une occurrence de celle-ci de 0,26% par patient par an. Leur prescription s'accompagne d'une surveillance de la fonction rénale.

L'incidence de cette néphrotoxicité ne dépendrait pas de la dose, de la durée ou de la formulation.

L'autre particularité de cette population vis-à-vis des 5ASA est la potentielle incapacité à utiliser les traitements topiques du fait d'une incontinence anale (entraînant une incapacité à retenir assez longtemps le traitement) ou d'autres limitations physiques qui sont des conditions plus fréquentes chez les personnes âgées.

Enfin le schéma d'administration (fréquence des doses assez importante pouvant aller de 1 à 4 fois par jour) peut aussi conduire à une non adhérence ou une mauvaise observance au traitement surtout s'il y a une polymédication associée.

Les Glucocorticoïdes :

Les Glucocorticoïdes font partie des traitements les plus utilisés chez les personnes âgées atteints de MICI malgré le risque d'effets secondaires plus important chez cette population et le risque de corticodépendance qui conduirait à un besoin accru de recours aux IS.

Les recommandations sont les mêmes que chez les jeunes à savoir une utilisation limitée en durée et dosage, cependant en cas de nécessité d'utilisation à plus long terme, il est recommandé, chez cette population, de faire une ostéodensitométrie de base à répéter annuellement et de considérer un recours aux biphosphonates associés à une supplémentation en vitamine D et calcium. En effet, il a été montré un risque plus important de fractures liées à une ostéoporose chez les personnes âgées atteints de MICI et sous corticoïdes.

Les autres effets secondaires à surveiller d'autant plus chez les personnes âgées sont l'altération de l'état mental avec notamment un risque de dépression, l'hypertension, l'hypokaliémie, l'hyperglycémie et les problèmes oculaires tel qu'un glaucome ou une cataracte.

Enfin, en cas d'interaction médicamenteuse avec les anticoagulants, il est recommandé de contrôler de manière plus fréquente les INR.

Les Immunosuppresseurs : Thiopurines, Méthotrexate et Cyclosporine

Les Thiopurines :

Il n'y a actuellement aucun consensus sur la fréquence d'utilisation des IS chez les personnes âgées atteints de MICI (certaines études ne rapportent pas de différence entre jeunes et personnes âgées tandis que d'autres études décrivent une plus faible utilisation chez les personnes âgées).

Il n'y aurait pas de différence d'efficacité, de métabolisme ou de toxicité des thiopurines entre personnes âgées et jeunes. En revanche, un effet secondaire grave qui est le risque de lymphome non hodgkinien augmenterait avec le vieillissement (les autres facteurs de risque augmenté sont le sexe masculin, la longue durée de la maladie et l'utilisation concomitante d'agents anti-TNF). Egalement, il a été montré que le gain de qualité de vie apportait par les thiopurines diminuerait avec l'âge d'initiation du traitement.

Pour rappel, les autres effets secondaires sérieux sont une leucopénie, une pancréatite aigüe et un cancer de la peau non mélanome mais dont la fréquence n'augmente pas avec l'âge.

Le risque de leucopénie nécessite une surveillance régulière de la NFS ainsi qu'un test de dépistage de l'activité de l'enzyme thiopurine méthyltransférase pour identifier un risque de myelosuppression d'autant plus chez les personnes âgées sensibles aux infections.

Les thiopurines interagissent avec l'allopurinol (traitement de la goutte) augmentant le risque de myelosuppression et avec la warfarine diminuant son effet anti coagulant.

Le méthotrexate :

Le méthotrexate ne présenterait pas de différence d'efficacité entre jeunes et personnes âgées cependant il y a une différence dans le métabolisme et l'excrétion rénale ou biliaire

par rapport au jeune. Il y a également une toxicité gastro-intestinale et hématologique plus fréquente chez les personnes âgées.

Le méthotrexate interagit avec les AINS qui en inhibant son excrétion rénale augmente sa toxicité.

La cyclosporine :

La cyclosporine de part notamment ses effets secondaires rénaux et d'hypertension n'est pas un candidat idéal de traitement chez la personne âgée.

Les biothérapies anti-TNF :

Les biothérapies sont comme les IS utilisés plus prudemment par les prescripteurs du fait d'une efficacité et d'un profil de sécurité encore assez peu connu notamment à long terme.

A l'heure actuelle, il a été montré que la réponse aux anti-TNF est inversement proportionnelle à la durée de la maladie expliquant en partie une plus faible efficacité chez la personne âgée cependant ce résultat n'étant pas tranché, il est suggéré que d'autres facteurs biologiques pourraient expliquer les différences de réponses entre sujets âgés et jeunes.

Concernant la sécurité d'emploi, il est souligné tout particulièrement le risque d'infection dont des infections sévères. Sur ce point, le vieillissement est considéré comme un facteur de risque chez les patients sous anti-TNF. (Cotone et al a rapporté un risque de 12% d'infections sévères chez les personnes âgées sous anti-TNF incluant des pneumonies et un sepsis avec 3% de patients décédés d'un choc septique). Il est en particulier déconseillé d'associer un traitement IS aux anti-TNF (combothérapie) à cause du risque d'infections chez cette population.

Les biothérapies ont aussi été associées à un risque de tumeur maligne en particulier un lymphome et un mélanome. Cependant, ce risque est difficile à déterminer car de nombreux patients participants aux études se sont vu prescrire également des IS. D'autres études en revanche n'ont pas trouvé de lien entre malignité et anti-TNF.

Un autre point de vigilance, en particulier chez les personnes âgées chez qui cette condition est plus fréquente, est l'aggravation de l'insuffisance cardiaque et du profil lipidique ce qui a conduit à contre-indiquer les anti-TNF dans l'IC III et IV (classification NYHA). (27) (17)

Une figure résumant les risques des principaux traitements des MICI chez la personne âgée est présentée ci-dessous :

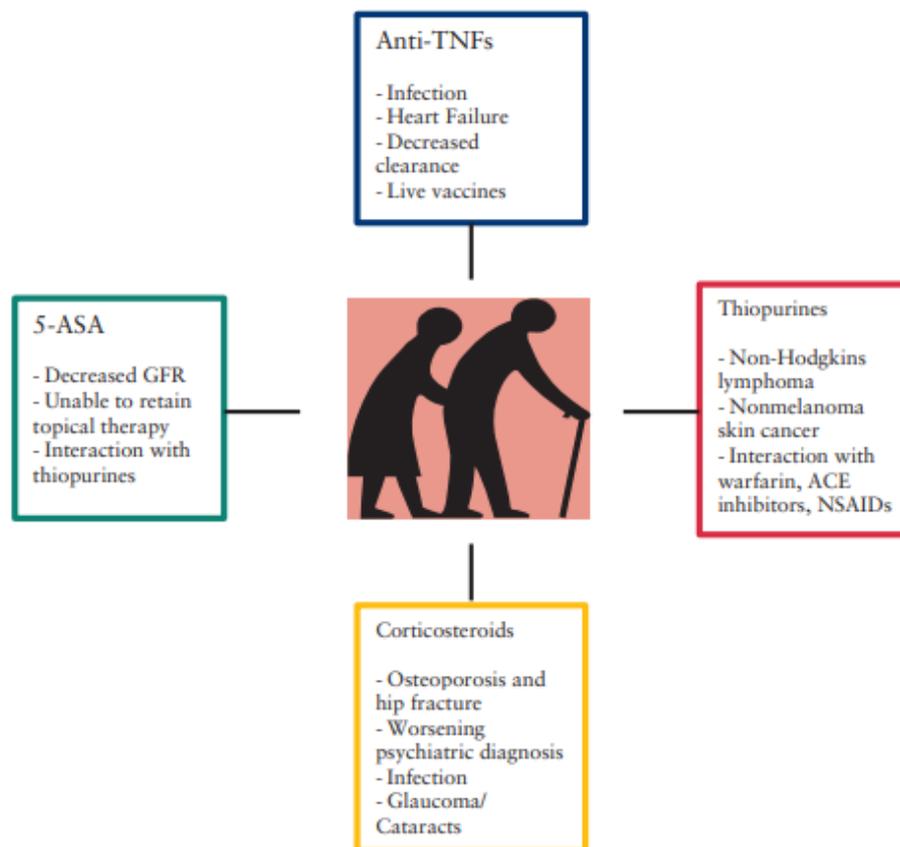


Figure 2. Inflammatory bowel disease medication considerations in elderly.

Figure 5 : Risques des principaux traitements des MICI chez les personnes âgées.

6.2. Traitement chirurgical

Chez les patients âgés atteints de MICI, l'échec du traitement médical est la raison la plus commune d'un traitement chirurgical.

Des études ont rapporté, que les patients âgés atteints de MICI traité par chirurgie avaient un risque augmenté de complications post-opératoires, une durée d'hospitalisation rallongée et une durée d'opération plus longue par rapport aux jeunes attribué en partie à des comorbidités associées.

Une étude a montré que le pronostic après une chirurgie pratiquée en urgence chez des personnes âgées atteints de MICI était assez dramatique avec 27% des patients morts dans les 30 jours suivant sa réalisation avec en cause de manière plus fréquente les infections respiratoires et sepsis à *Staphylococcus aureus* ou fongique d'origine nosocomiale.

D'autres études n'ont pas montré de risque augmenté de morbi-mortalité chirurgicale chez les personnes âgées atteints de MICI et ont rapporté une fréquence des effets indésirables associés à la chirurgie considérablement diminué au cours des dernières années.

Concernant la coloproctectomie avec anastomose iléo-anale, elle reste indiquée chez les personnes âgées contrairement à ce qui a pu être dit dans le passé. Cependant en cas d'incontinence pré-chirurgicale et de troubles cognitifs importants, celle-ci est ordinairement contre-indiquée. Dans ce cas, une iléostomie définitive aurait un meilleur résultat sur la qualité de vie.

III. Toxicité rénale des 5ASA

1. Epidémiologie

Une néphrotoxicité associée aux 5ASA a été rapportée depuis les années 70. Les études réalisées jusque-là sont contradictoires, certaines rapportent une incidence supérieure à 1% et d'autres suggèrent aucun effet sur la fonction rénale.

Même si l'incidence de la néphrotoxicité chez les patients atteints de MICI traités par 5ASA n'a pas été formellement déterminée, il a été suggéré qu'une insuffisance rénale peut survenir chez environ 1 patient sur 100 avec une atteinte rénale clinique significative évaluée à moins d'1 patient sur 500.

A titre d'exemple, on peut citer de manière non exhaustive :

En 2004, une étude réalisée au Royaume-Uni a recensé 19 025 patients atteints de MICI et traités par 5ASA. Sur ces 19 025 patients, 130 ont développé une insuffisance rénale, ce qui correspond à un taux d'incidence de 0,17 cas pour 100 patients par an soit une incidence rare. De plus, dans la cohorte de patient atteints de MICI non traités par 5ASA de l'étude, l'incidence était de 0,25 cas pour 100 patients par an. Cependant, il n'a pas pu être

déterminé si ces patients étaient à risque d'atteinte rénale. Ces résultats ont donc montré un risque augmenté d'insuffisance rénale chez les utilisateurs de 5ASA atteints de MICI qui pourrait cependant être en partie imputable à la maladie. (28)

Au Pays-Bas, en 2005, une étude rétrospective des dossiers médicaux de 153 patients avec un historique de traitement par 5ASA a trouvé que l'utilisation à long terme du 5ASA n'avait aucun effet néfaste sur la fonction rénale avec une variation annuelle de la clairance de la créatinine endogène ne dépassant pas celle du vieillissement physiologique (0,3+-5 ml/min vs 0,4 à 1ml/min). Dans cette étude aucun cas de néphrite interstitielle n'a été constatée. En outre, chez 5% des patients (n=8) présentant la plus forte baisse de la clairance de la créatinine, une comorbidité importante affectant la fonction rénale était présente (urolithiase obstructive chez deux patients, pyélonéphrite récurrente chez un patient, déshydratation et perte de poids chez trois patients, et une introduction récente d'un IEC et de diurétiques chez un patient). (29)

En 2008, en Espagne, une étude rétrospective sur une période de 4 ans de 150 patients atteints de MICI (moyenne d'âge de 45ans) dont 62 étaient traités par 5ASA n'a pas trouvé de corrélation entre le traitement par 5ASA et le taux de créatinine et donc d'insuffisance rénale. De plus, il n'a pas été observé de différence de taux de créatinine entre les patients atteints de MICI recevant un traitement par 5ASA et ceux n'en recevant pas.(30)

Une revue de la littérature par Gilbert et al a conclu à une incidence de néphrotoxicité chez les patients atteints de MICI traité par 5ASA inférieure à 0,5%. (31)

2.Caractéristiques de la néphrotoxicité

2.1 Délai d'apparition de l'insuffisance rénale :

Trois points sont à retenir concernant la chronologie d'apparition d'une toxicité rénale sous 5ASA :

Premièrement, l'insuffisance rénale associée à l'utilisation des 5ASA peut être diagnostiquée à n'importe quel intervalle après avoir débuté le traitement.

Deuxièmement, elle semblerait apparaître de manière plus fréquente durant les 12 premiers mois de traitement même si des présentations retardées ont pu aussi être observées (jusqu'à 80 mois après le début du traitement).

Enfin, plusieurs études ont conclu qu'il n'y avait pas de relation entre la durée du traitement par 5ASA et le risque de toxicité rénale.

2.2. Mécanisme de néphrotoxicité

Le mécanisme exact de la néphrotoxicité des 5ASA décrite chez les patients atteints de MICI n'est à l'heure actuelle pas entièrement compris. Il se pourrait que ce soit une réaction d'hypersensibilité idiosyncrasique indépendante de la dose (plus probable) ou bien une néphrotoxicité pharmacologiquement explicable liée à la dose.

Dans les études faites sur les animaux, il a été constaté que la néphrotoxicité était liée à la dose et que celle-ci survenait à des doses beaucoup plus élevées que celles utilisées chez l'homme. Cependant, des cas de néphrite interstitielle ont été rapportés chez des patients prenant de faibles doses de 5ASA (0,5g/jour). De plus, la plupart des cas de néphrotoxicité rapportés dans la littérature se sont produits à des doses relativement faibles allant de 1,2 à 2,4g/jour. Enfin, plusieurs études sur les hommes ont conclu qu'il n'y avait pas de lien entre la dose de 5ASA et le risque de néphrotoxicité.

En conclusion, de part la faible incidence de survenue de maladie rénale durant un traitement par 5ASA rapporté dans la littérature et l'absence de relation claire entre la dose et le risque de néphrotoxicité, il est suggéré qu'il s'agirait plutôt d'une réaction idiosyncrasique indépendante de la dose.

2.3. Type de néphrotoxicité

D'après les études de néphrotoxicité des 5ASA, il a été suggéré que dans la plupart des cas l'insuffisance rénale a été causée par une néphrite interstitielle aiguë ou chronique. La forme la plus fréquente de néphrite interstitielle est sévère, chronique et progressive. Les symptômes sont rares et peu spécifiques. Le caractère insidieux et peu spécifique de la néphrite interstitielle associée aux 5ASA peut retarder le diagnostic de plusieurs mois. Le mécanisme exact de l'induction de la néphrite interstitielle est inconnu mais il serait plus

probable que ce soit une réaction d'hypersensibilité retardée et non de type 1 de part le peu de cas de fièvre, arthralgie, éosinophilie et éruptions cutanées rapportés. (28)

2.4. Type de 5-aminosalicylés et néphrotoxicité

Il existe plusieurs formulations de 5ASA qui permettent d'atteindre une concentration suffisante de principe actif au niveau du site d'action (iléon terminal et colon). En fonction de ces préparations, la concentration absorbée peut différer et ainsi la toxicité rénale serait potentiellement plus importante en cas de concentrations sériques plus élevées.

Le croisement des études à l'heure actuelle suggère que la différence de risque de néphrotoxicité avec différentes préparations orales de 5 ASA est probablement trop faible pour influencer le choix du type de 5ASA oral. Concernant une différence de toxicité entre la sulfasalazine et les 5ASA de deuxième génération, là aussi la majorité des études n'ont pas mis en évidence de différence significative.

2.5. Utilisation des 5-aminosalicylés lors d'Insuffisance rénale chronique

Les données de la littérature sur l'innocuité des 5ASA chez les patients atteints de MICI et d'IR chronique sont inexistantes. Il a seulement été suggéré une plus grande attention de la détérioration de la fonction rénale chez les patients présentant une IR chronique et une MICI traitée par 5ASA d'autant plus en cas de poussées de la maladie avec un épisode de diarrhée aiguë pouvant favoriser une déshydratation et pouvant conduire à une IR aiguë.

2.6. Prise en charge de l'Insuffisance rénale

Si une IR apparaît, il est recommandé dans un premier temps d'arrêter le traitement. Si l'arrêt du traitement seul ne conduit pas à une baisse de la créatinine correspondant à un débit de filtration glomérulaire (DFG) normal, un traitement par corticoïde à 1mg/kg/jour pour une période pouvant aller jusqu'à 3 mois peut être recommandé.

Il faut compter un délai allant de quelques semaines à 1 an après l'arrêt du traitement par 5ASA pour voir la fonction rénale revenir à la normale.

2.7. Réversibilité de l'insuffisance rénale liée au 5-ASA

L'IR associée au traitement par 5ASA est réversible si celle-ci est diagnostiquée en temps opportun c'est-à-dire dans les 10 mois suivant le début du traitement. Cependant, si le diagnostic est retardé au-delà de 18 mois suivant le début du traitement, les chances de recouvrer une fonction rénale normale diminuent à 1 chance sur 3 avec en général une récupération partielle seulement.

En cas d'IR irréversible, une IR terminale a pu être observé dans certains cas.

2.8. Recommandations de surveillance

Il n'existe à l'heure actuelle que des suggestions concernant la surveillance de la fonction rénale sous 5ASA car il n'y a pas d'évidence médicale que cette surveillance (en matière de type de surveillance ou de fréquence de surveillance) améliore le pronostic du patient dont les reins sont touchés.

Une surveillance stricte a été suggérée, avec un contrôle de la créatininémie (concentration sérique de la créatinine) tous les mois durant les trois premiers mois de traitement puis tous les trois mois durant la première année de traitement puis une fois par an durant la thérapie par 5ASA.

Une surveillance moins stricte a aussi été suggérée, avec une créatininémie 2 fois par an la première année puis une fois par an durant la thérapie par 5ASA.

Cette surveillance découle des constatations que la néphrite tubulo-interstitielle associée aux 5ASA apparaît dans la plupart des cas dans les 12 mois suivant le début du traitement mais que le délai peut être plus large avec une présentation possible plusieurs années après l'introduction du traitement.

Des études supplémentaires sont nécessaires pour savoir si la créatininémie est une méthode suffisante pour signaler une maladie rénale ou si des tests de la fonction rénale plus élaborés sont nécessaire en routine. En effet, il a été rapporté qu'une maladie rénale peut potentiellement avoir lieu avant une augmentation de la créatininémie.

Partie 2 : ETUDE

1. Matériel et méthode

1.1. Objectif

L'objectif de l'étude est de décrire dans une population de MICI de plus de 60 ans les atteintes néphrologiques induites par le 5ASA et les caractéristiques cliniques de ces patients.

L'objectif secondaire est d'étudier les pratiques de surveillance de la fonction rénale chez ces patients.

1.2. Type d'étude et terrain

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique descriptive réalisée dans le service de gastro-entérologie du Centre Hospitalo-Universitaire de Rouen. Les patients ont été recrutés par deux techniques afin de s'assurer de l'exhaustivité de la cohorte. D'une part à l'aide du système de codage informatique des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin à partir des bases de données de pathologies et d'autre part de manière prospective par les praticiens hospitaliers du service de gastro-entérologie.

1.3. Population

Les dossiers de 184 patients ont été identifiés, recrutés et examinés dans le service de gastro-entérologie du CHU de Rouen.

Dans un deuxième temps, les dossiers de 76 de ces patients ont été sélectionnés pour l'étude de manière aléatoire et répondaient aux critères d'inclusion suivants :

- avoir une MC ou une RCH
- avoir été exposé à un 5ASA après 60ans
- avoir des informations sur l'état de la fonction rénale au cours de l'exposition soit dans les comptes rendus médicaux soit grâce au suivi des créatinines sériques présentes dans les archives médicales des patients.

1.4. Effectif de l'étude

Nous avons analysé au total 76 patients entrant dans les critères ci-dessus.

1.5. Modalités de l'étude

1.5.1. Recueil des données

Pour recueillir les informations, nous avons établi une grille de données sur Excel avec les informations cliniques et biologiques utiles à l'étude.

Les informations ont été recueillies à l'aide de deux sources : la base de données pathologiques informatique du CHU de Rouen (logiciel CDP2) ainsi que les dossiers papiers des patients.

1.6. Méthode

1.6.1. Méthode d'évaluation de la fonction rénale

Nous avons utilisé la formule MDRD simplifiée qui ne tient pas compte du poids pour estimer le débit de filtration glomérulaire (DFG).(32)

Formule MDRD simplifiée :

$$\text{DFG} = 175 \times (\text{créatininémie})^{-1,154} \times (\text{âge})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si femme}) \times k$$

Créatininémie en mg/dl

k : une multiplication par un facteur dépendant de l'origine du patient doit, s'il y a lieu, être effectuée par le médecin qui reçoit les résultats. Le facteur k vaut 1 pour tous les sujets, sauf ceux originaires d'Afrique subsaharienne ou des Antilles pour lesquels il est en cours de validation en France.

Nous avons donc cherché à évaluer en théorie la fonction rénale des patients durant la durée d'exposition au 5ASA en recueillant les créatinines sériques et en calculant le DFG correspondant deux fois par an à compter du début du traitement par 5ASA et jusqu'à deux ans après la fin du traitement ou jusqu'à la date des dernières nouvelles. Les dates de début,

de fin ou de dernières nouvelles ont été déterminé en lisant les comptes rendus informatiques de l'hôpital.

Lorsqu'une IR était avérée soit selon l'avis du médecin soit par une valeur du DFG estimé < 60ml/min/1,73m² (valeur en dessous de laquelle on diagnostique une IR) nous l'avons classé selon la causalité du 5ASA.

La causalité du 5ASA dans l'apparition de l'IR a été évaluée et répartie en 3 classes selon les arguments ci-dessous (33) :

- 1) Probable
- 2) Possible
- 3) Surement non liée

L'IR était classée comme probable quand elle a eu lieu pendant le traitement quel que soit la temporalité de l'atteinte et sans autres facteurs apparent qui pourraient avoir eu un impact sur la fonction rénale.

L'administration concomitante de tout médicament connu pour provoquer une néphrotoxicité a classé le patient comme un cas possible (si associé à une relation temporelle forte c'est-à-dire si l'insuffisance rénale avait lieu dans les 12 mois suivant le début du traitement) ou surement non liée (si pas de relation temporelle forte). Cela incluait, l'utilisation de :

1. Inhibiteurs de l'enzymes de conversion (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (Sartans)
2. Diurétiques
3. Anti Inflammatoire non Stéroïdiens (AINS)
4. Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)
5. Allopurinol
6. Cimétidine

De même pour la présence de comorbidités pouvant impacter négativement la fonction rénale. Cela incluait : un diabète, une HTA ou une maladie vasculaire périphérique.

1.6.2. Méthode d'évaluation de l'activité de la MICI

L'activité de la MICI a été classifiée selon les profils évolutifs décrits par Solberg (34) (cf annexe 2).

1.6.3. Méthode d'évaluation des pratiques de surveillance de la fonction rénale

Les patients ont été classifiés selon les recommandations de suivi de l'IR. Les recommandations actuelles reconnues de manière consensuelles sont d'une à deux créatininémies par année de traitement.

Un patient a été considéré comme ayant un « bon suivi » si le nombre de créatinines sériques était égal au nombre d'années de traitement avec un delta de plus ou moins 2. Par exemple, si un patient a reçu un traitement de 10 ans et que le nombre de créatinines sériques recueillies était de 8, 9, 10, 11, 12 ou plus, on considère qu'il a eu un « bon suivi » c'est-à-dire conforme aux recommandations qui sont d'une à deux créatinines par an sinon on considère qu'il a eu un suivi insuffisant par rapport aux lignes directives recommandées.

Un patient a été considéré comme ayant un suivi irrégulier si le nombre de créatinines sériques était inférieur au nombre d'années de traitements avec un delta de 2 ans. Par exemple, s'il a reçu un traitement de 10 ans et a moins de 8 créatinines sériques.

1.6.4. Analyse statistique

Les résultats sont présentés sous la forme de moyenne \pm écart type ou de nombre absolu et pourcentage. Les comparaisons des caractéristiques des patients ont été effectuées pour les variables qualitatives à l'aide du test du Chi² et pour les variables quantitatives à l'aide d'un test t de Student.

Une valeur de $p < 0,05$ était considéré comme significative.

2. Résultats

2.1. Description de la population

Les caractéristiques cliniques de la population étudiée sont présentées dans le tableau suivant :

Sexe	H:45 (58%)	F: 31(40%)
Type MICI	MC : 37 (48%)	RCH :38 (49%)
Age moyen au diagnostic de la MC en années		47,7 ± 15,9
Age moyen au diagnostic de la RCH en années		56,4 ± 13,3
Age moyen au moment de l'étude en années		72 ± 9,3
Age moyen au début traitement par 5ASA en années		61,8 ± 10,7
Durée moyenne traitement par 5ASA en années		10,2 ± 7,5
Nombre de patients ayant eu une résection		30 (39%)
Nombre de patient ayant 1 ou plusieurs comorbidités et/ou 1 ou plusieurs traitements néphrotoxiques		34 (44%)
Nombre de patients ayant eu une ou plusieurs MEI associée(s) à la MICI		22 (29%)
Nombre de patients ayant reçu d'autres traitements indiqués pour traiter les MICI (Corticoïdes exclus)		49 (64%)

Tableau 4 : Caractéristiques cliniques de la population étudiée

Les 76 patients sélectionnés comptaient 37 atteints de maladie de Crohn et 38 atteints de RCH. Il s'agissait d'hommes dans 58% des cas. L'âge moyen au moment de l'étude était de 72ans.

Un résumé de l'activité de la MICI à l'aide des courbes de Solberg est présenté dans la figure 6.

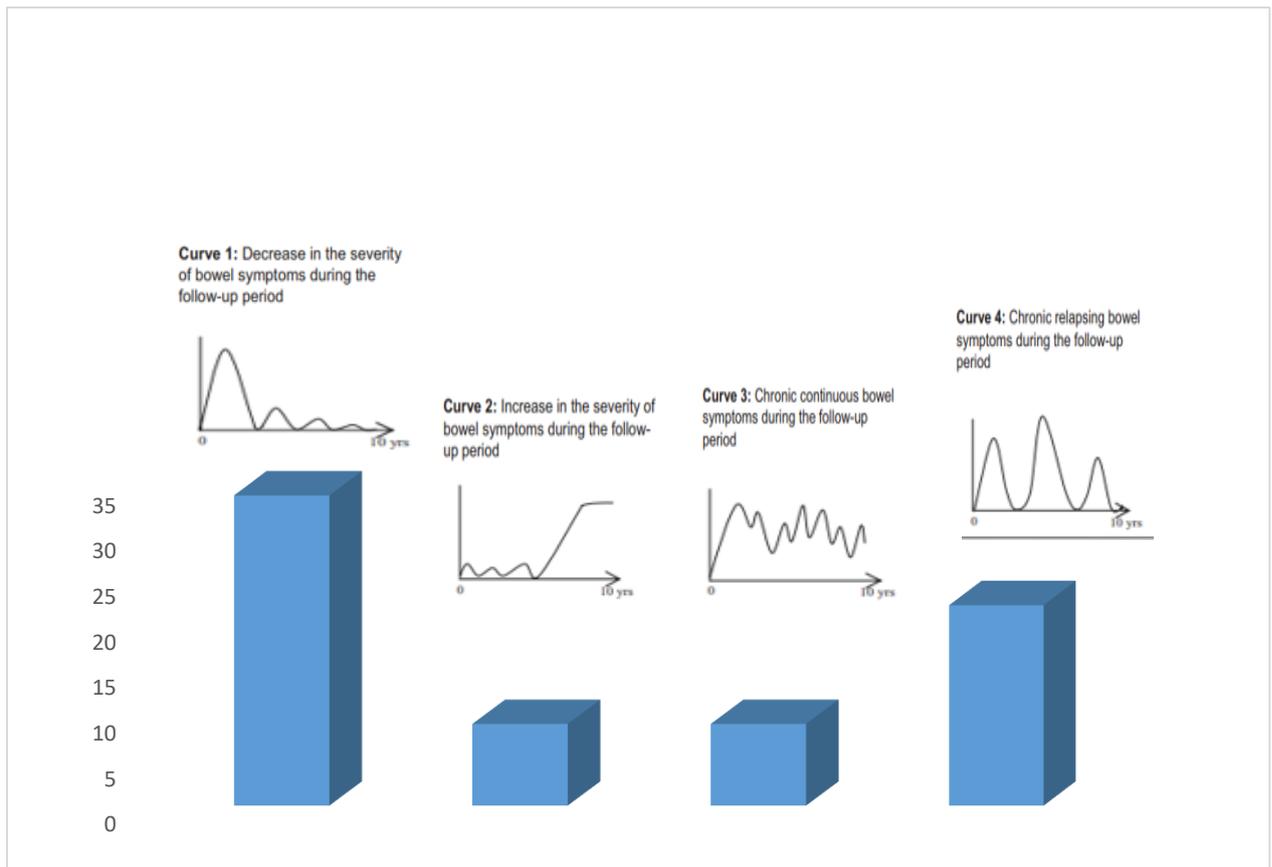


Figure 6 : Nombre de cas en fonction des différentes courbes d'activité de Solberg

- Courbe 1 : Diminution des symptômes durant le suivi
- Courbe 2 : Augmentation des symptômes durant le suivi
- Courbe 3 : Symptômes continus chroniques durant le suivi
- Courbe 4 : Rechutes chroniques durant le suivi

Parmi les 76 cas, la majorité ont une activité légère avec une diminution des symptômes après le diagnostic durant le suivi (courbe 1) et 29% ont une activité de types rechutes chroniques.

La localisation et le phénotype de la MC ainsi que la localisation de la RCH (classification de Vienne et Montréal) sont présentés dans le tableau suivant :

Maladie de Crohn n= 37		Rectocolite Hémorragique n=38			
Localisation		Complication		Etendue	
L1	27%	B1	16%	E1	11%
L2	19%	B2	38%	E2	37%
L3	51%	B3	41%	E3	47%
L4	3%				

Tableau 5 : Localisation et phénotype des MICI dans la population

L1 : iléale, L2 : colique, L3 : iléo-colique, L4 : segment haut et bas

B1 : non sténosante, non pénétrante, B2 : sténosante, B3 : pénétrante

E1 : Proctite, E2 : colite ne dépassant l'angle gauche, E3 : pancolite

Sur les 37 malades atteints de Crohn, la moitié ont une atteinte iléo-colique et sur les 38 cas atteints de RCH, environ la moitié (47%) ont une atteinte pancolique (atteinte du colon au-delà de l'angle gauche).

2.2. Caractéristiques de la néphrotoxicité induite par le 5ASA

La prévalence de l'IR dans notre cohorte est de 17 patients.

Les IR ont toutes été diagnostiqués par le suivi biologique et deux patients ont bénéficié d'une ponction biopsie rénale à cause de la gravité de l'état rénal. Une des deux biopsies a montré une néphropathie tubulo-intestitielle tandis que l'autre a montré une néphropathie diabétique.

Parmi ces 17 patients, 6 ont une IR probable liée au 5ASA.

Concernant ces 6 IR probables liées au 5ASA, la durée moyenne de traitement avant la détection d'une insuffisance rénale était de 10,8 ans.

De plus, parmi ces 6 IR probables, un des patients a eu une IR réversible à l'arrêt du traitement puis une nouvelle IR réversible lors d'une réintroduction du traitement.

Trois de ces patients ont eu une IR possible liée au 5ASA car ont démontré une relation temporelle « forte » (respectivement mois d'un mois, 2 et 3 mois après le début du traitement par 5ASA) mais ont soit présenté une administration concomitante de tout médicament connu pour provoquer une néphrotoxicité soit ont présenté une comorbidité connue pour provoquer une dégradation de la fonction rénale soit les deux.

Huit de ces patients ont une IR sûrement non liée pour deux raisons, la première étant que ces IR n'ont pas eu lieu dans les 12 mois qui suivent l'introduction du traitement (pas de relation temporelle forte).

En effet, la moyenne de durée de traitement avant la détection d'une IR était de 9,1 ans chez ces huit patients. La deuxième raison est que chacun des malades présentait soit une administration concomitante de médicament soit une pathologie concomitante pouvant dégrader la fonction rénale soit les deux.

Deux malades ont présenté un DFG < 60, respectivement à 44,2 et 50 ml/min/1,73m². Ces deux patients ont vu leur DFG revenir à la normale, respectivement 97,4 et 81,7 entre 6 et 8 mois après sans arrêt du traitement. Il s'agissait donc d'IR transitoire. Nous n'avons pas inclus ces patients dans le calcul de la prévalence de la néphrotoxicité liée au 5ASA de notre cohorte ni dans la prévalence de l'IR.

La prévalence de la néphrotoxicité est de 11,8%. En effet, il y a eu au total 6 IR probables liées au 5ASA et 3 IR possibles liées au 5ASA (soit 9 Insuffisances rénales liées au 5ASA sur la cohorte de 76 patients).

Un résumé des caractéristiques de la néphrotoxicité du 5ASA est présenté dans le tableau suivant :

	IR probable liée au 5ASA	IR possible liée au 5ASA	IR sûrement non liée au 5ASA
Nombre de patient	6	3	8
Moyenne âge des patients en années	70,5 ± 9,5	68,0 ± 10,3	71,2 ± 8,9
Durée moyenne traitement avant IR en années	10,8 ± 7,2	0,1 ± 0,1	9,1 ± 3,9
Homme	3	2	5
Femme	3	1	3
Maladie de crohn	5	1	6
Rectocolite hémorragique	1	2	2
Nombre d'IR irréversible	2	2	8

Tableau 6 : Caractéristiques de la néphrotoxicité du 5ASA

2.3. Prise en charge et devenir de l'Insuffisance Rénale

Sur les 17 patients ayant eu une IR, 12 ont eu une IR irréversible dont une seule a conduit à une greffe rénale. Sur ces 12 insuffisances rénales irréversibles, 2 ont été classées comme probable et 2 comme possible liées au 5ASA. Le reste a été classé comme des IR sûrement non liée au 5ASA. Concernant ces 4 IR probable et possible liées au 5ASA, la durée de traitement avant l'apparition de l'insuffisance rénale était respectivement de 16,7 ans, 2,7ans, 1 mois, 2 mois et 3 mois.

Une comparaison des caractéristiques de la population avec une IR et sans IR est présentée dans le tableau ci-dessous :

	Patients avec IR n=17	Patients sans IR n=60	P
Sexe	H : 11 (65%) F : 6 (35%)	H : 35 (60%) F : 25 (40%)	Non Significatif (NS)
Type MICI	RCH : 4 (24%) MC : 13 (76%)	RCH : 32 (55%) MC : 26 (45%)	p=0,02
Age moyen au moment de l'étude en années	74+-11,3	71+-8,8	NS
Age moyen au diagnostic de la MICI en années	44,2+-14,4	54,4+-15,5	NS
Age moyen au début du traitement par 5ASA en années	62,8+-10,0	61,4+-10,8	NS
Durée moyenne traitement par 5ASA en années	10,7+-7,6	9,9+-7,5	NS
Nombre patient ayant eu une ou plusieurs MEI	5 (29%)	17 (29%)	NS

Tableau 7 : Comparaison des caractéristiques des patients avec et sans IR

D'après l'analyse statistique, il y a une sur représentation de la maladie de Crohn chez les patients ayant eu une IR.

2.4. Description des pratiques de surveillance de la fonction rénale durant le traitement par 5ASA

Sur 75 patients (nous n'avions pas l'information de la durée du traitement pour un des 76 patients de la cohorte) traités par 5ASA, il y a 32 patients qui ont eu un suivi régulier de leur fonction rénale durant leur traitement par 5ASA. Cela représente un taux de 42% de patients « bien suivi ».

14 patients n'ont eu aucun suivi de leur fonction rénale c'est-à-dire 0 créatinine sérique recueillie.

Un tableau de comparaison des caractéristiques des patients « bien suivi » selon les recommandations et des patients non suivi selon les recommandations est présenté ci-dessous :

	Patients « bien suivi » selon les recommandations n= 32	Patients non suivi selon les recommandations n=43	P
Type MICI	MC : 15 RCH :17	MC :22 RCH :20 Non connu :1	Non significatif
Nombre de patients ayant eu un autre traitement indiqué dans les MICI corticoïdes exclus	20 (63%)	29 (67%)	Non significatif
Moyenne d'âge au début du traitement en années	64,2 ± 8,5	58,8 ±11,3	Non significatif
Moyenne durée de traitement par 5ASA en années	6 ± 3,3	13 ± 8,0	P<0,01
Nombre de patients ayant eu une comorbidité et/ou un traitement néphrotoxique	10 (31%)	5 (12%)	P=0,03
Nombre de patients ayant eu une résection	11 (34%)	19 (28%)	Non significatif

Tableau 8 : Comparaison des caractéristiques des patients « bien suivi » et non suivi selon les recommandations

Nous pouvons observer que le suivi est mieux effectué chez les patients prenant le traitement depuis moins longtemps et présentant des comorbidités et/ou des traitements potentiellement néphrotoxiques.

3. Discussion

Notre étude a montré une prévalence de l'IR de 17 patients et une prévalence de la néphrotoxicité liée au 5ASA de 11,8 % (6 IR probables et 3 IR possibles liées au 5ASA sur 76 patients sous 5ASA).

Les caractéristiques cliniques de notre cohorte de personnes âgées (moyenne d'âge d'environ 71ans au moment de l'étude) sont :

Pour la MC, une prédominance de forme iléo-colique (Localisation L3 selon la classification de Vienne et Montréal) et pénétrante (Phénotype B3 selon la classification de Vienne et Montréal).

Pour la RCH, une majorité des patients ont présenté une forme pancolique (E3 selon la classification de Vienne et Montréal).

Notre étude a également mis en évidence par l'analyse statistique, une sur-représentation de la MC parmi les 17 patients qui ont eu une IR.

A l'aide des « courbes de Solberg », nous avons observé qu'une majorité des patients de la cohorte présentait une activité légère avec une baisse des symptômes après le diagnostic.

Concernant le suivi des 76 patients sous 5ASA, nous avons observé un taux de 42 % de patients « bien suivi » c'est-à-dire selon les recommandations de 1 à 2 créatinines sériques par an.

Le suivi des recommandations était plus fréquent en cas de comorbidités ou de prise de traitement à risque pour la fonction rénale et lorsque le traitement par 5ASA était utilisé depuis moins longtemps.

L'incidence de la néphrotoxicité liée au 5ASA dans les études existantes est aux alentours de 1% tandis que les IR sévères sont plutôt aux alentours de 1/500.

La prévalence de 11,8 % observée dans notre étude indique donc une fréquence un peu plus élevée qui peut s'expliquer en partie par l'âge de notre cohorte (>60ans au moment du début du traitement). En effet, l'incidence de 1% aurait été tirée d'études ciblant majoritairement sinon exclusivement les jeunes adultes entre 20 et 45 ans. Les études chez les personnes âgées sont plus rares car ce n'est pas la population la plus touchée.

La fréquence plus élevée de maladie de Crohn chez les patients de la cohorte qui ont eu une IR pourrait questionner l'utilisation répandue des 5ASA chez les personnes âgées atteintes de maladie de Crohn tandis qu'elle ne l'est plus chez les jeunes adultes sauf en prévention des rechutes post opératoire. En effet, depuis quelques années les 5ASA sont indiqués dans la RCH légère à modérée mais beaucoup moins dans la MC chez l'adulte jeune.

Les caractéristiques cliniques des malades de Crohn de notre cohorte sont un peu différentes de celles des études existantes qui sont une majorité de formes coliques et inflammatoires pures.

De même pour la RCH, les études existantes montrent une majorité de formes distales.

Cependant, ces caractéristiques cliniques ont été observées dans des études de personnes toutes âgées de plus de 60 ans au diagnostic alors que dans notre cohorte, certains des malades ont été diagnostiqués avant 60 ans. (La moyenne d'âge au diagnostic de notre cohorte étant de 47 et 56 ans respectivement pour la MC et la RCH).

Concernant l'activité des MICI de notre cohorte, l'analyse des courbes de Solberg a montré une majorité de formes légères (avec baisse des symptômes au diagnostic) ce qui coïncide avec le « comportement » des MICI des personnes âgées décrit dans les études existantes.

(24)

Enfin, le taux de 42% de patients « bien suivi » indique une surveillance non encore systématique ou des oublis des spécialistes. En effet, on aurait pu s'attendre à un taux plus élevé d'autant plus dans une cohorte de personnes âgées chez qui le risque de problème de la fonction rénale est plus élevé. Néanmoins les malades à risque (comorbidités et/ou traitement néphrotoxique concomitant) étaient suivis de manière plus régulière dans notre étude.

Notre étude présente quelques biais.

Concernant l'évaluation de l'IR et de la causalité du 5ASA dans cette IR.

Le diagnostic de l'IR a été retenu selon l'avis du spécialiste ou lorsque le DFG était inférieur à 60 ml/min/1,73m². Le DFG a été estimé en utilisant l'équation MDRD simplifiée ne tenant pas compte du poids. Les autres formules CDK-Epi et Cockcroft et Gault n'ont pas pu être utilisées n'ayant pas le poids comme donnée. De plus, dans la formule MDRD, nous n'avons pas pu tenir compte de l'origine ethnique du patient que nous ne connaissons pas.

Concernant la causalité du 5ASA, aucun outil validé d'évaluation n'a été utilisé, il s'agissait donc seulement d'un avis donné suite à des arguments de preuves tirés d'une étude et pour finir nous n'avons pas pu caractériser si les comorbidités étaient incontrôlées lors du développement de l'IR.

Concernant le type d'étude, le caractère rétrospectif implique qu'il pourrait avoir des facteurs non capturés dans la collecte qui pourraient avoir eu un impact sur la fonction rénale. Ainsi, nous avons noté une durée d'exposition prolongée pour le groupe IR probable (la durée d'exposition avant l'apparition de l'insuffisance rénale était de 10,8 ans pour le groupe IR probable contre 9,1 ans pour le groupe IR sûrement non liée) qui pourrait s'expliquer par un risque de facteur non capturé par la collecte.

De plus, d'autres facteurs extrinsèques (en plus des médicaments et des comorbidités) sont difficiles à mesurer à la fois rétrospectivement et prospectivement. Il s'agit par exemple de la nutrition (régime riche en protéines et calories), des infections et donc du bon vieillissement ou du vieillissement commun dépendant de ces facteurs environnementaux. Il a aussi été suggéré que l'IR observée chez les patients atteints de MICI pourrait être une manifestation extra intestinale de la maladie plutôt que le résultat d'une toxicité médicamenteuse. Un autre facteur, intrinsèque celui-ci (comme l'âge) n'est pas étudié ici mais pourrait être au moins en partie, la cause de l'IR due au 5ASA tout âge confondu. Il s'agit de la génétique.

Pour la première fois, une étude d'association a été menée et a conduit à trouver un gène dans la région du HLA qui pourrait être un facteur de risque génomique de néphrotoxicité liée au 5ASA. (30)

Un autre point concerne les modalités de diagnostic de ces IR, en effet, seulement deux ponctions biopsies ont été réalisés. Pour prouver la causalité du 5ASA, une biopsie rénale montrant une néphropathie tubulo-interstitielle aurait été un argument de preuve supplémentaire.

Enfin, le caractère rétrospectif questionne aussi le « bon ou mauvais archivage » des analyses biologiques de la fonction rénale au cours du traitement par 5ASA. Parce que l'archivage n'est pas toujours parfait, un dossier médical partagé serait d'une grande utilité pour avoir toutes les informations médicales du patient disponibles non seulement lors des consultations avec le spécialiste mais aussi pour la réalisation d'études.

Le gros point fort de notre étude est que c'est la première fois qu'on étudie la néphrotoxicité du 5ASA chez une cohorte de patient de plus de 60 ans.

Cette étude, en plus de prouver avec les autres études existantes la néphrotoxicité du 5ASA, émet l'hypothèse que l'âge peut être un facteur de risque (intrinsèque) à cette néphrotoxicité (prévalence de 11,8 % chez la personne âgée vs 1% dans la population générale). Il serait intéressant de réaliser plus d'études chez ces personnes âgées. Des études prospectives seraient plus puissantes pour capturer plus de facteurs ayant un impact sur la fonction rénale. Il serait également souhaitable d'y associer le recueil des protéinuries qui sont effectuées dans le suivi désormais. Peut être à la suite de ces études, si elles confirment une hausse de la fréquence des IR chez les personnes âgées sous 5ASA, on pourrait tirer des recommandations plus spécifiques chez cette tranche âge et notamment le respect strict des indications dans la maladie de Crohn en particulier. Les lignes directives actuelles recommandent une surveillance annuelle ou biannuelle de la créatininémie. Si le risque le demandait de nouvelles recommandations à la fois dans la fréquence des examens et dans les techniques de diagnostic pourrait être une réponse à ce risque. Il saurait également intéressant d'étudier si la dose ou la durée auraient une influence dans la survenue de l'IR ou sur la guérison de l'IR chez cette population.

Résumé en anglais :

Mostly young adults suffer from Inflammatory Bowel Disease the condition may affect as well children or elderly people and gender.

It's important to bear in mind that this type of population must be part of medical researches even if they are fewer compared with young adults.

One of the side effects of 5-aminosalicylates treatment used for IBD, especially for ulcerative colitis is nephrotoxicity.

We have decided to study this side effect in elderly patients who have more conditions and prevent risks for the renal function like polypharmacy and comorbidities. As a matter of fact in our study, we have chosen to describe nephrotoxicity and clinical features of 76 patients aged 60 years old and over who benefited from a 5-aminosalicylates treatment with IBD including Crohn's disease and ulcerative colitis. We are going to describe also the surveillance of the renal function during the 5-aminosalicylates curative treatment in this population and compare it to current recommendations.

Résumé en français :

Les MICI sont connues comme des maladies du jeune adulte mais elles peuvent aussi toucher les enfants et les personnes âgées.

C'est important de ne pas oublier ces populations des études même si elles sont moins importantes en nombre par rapport aux jeunes adultes.

Un des effets indésirables des 5 ASA utilisés comme traitement des MICI et spécialement de la RCH est la néphrotoxicité.

Nous avons décidé d'étudier cet effet chez des patients âgés de plus de 60 ans qui ont plus de facteurs de risque pour la fonction rénale tels que des comorbidités et une polymédication.

Dans notre étude, nous décrivons la néphrotoxicité et les caractéristiques cliniques d'une population de 76 patients atteints de MICI qui ont débuté un traitement par 5ASA après 60 ans. Nous décrivons également la surveillance de la fonction rénale durant le traitement par 5ASA en la comparant aux recommandations actuelles.

Bibliographie

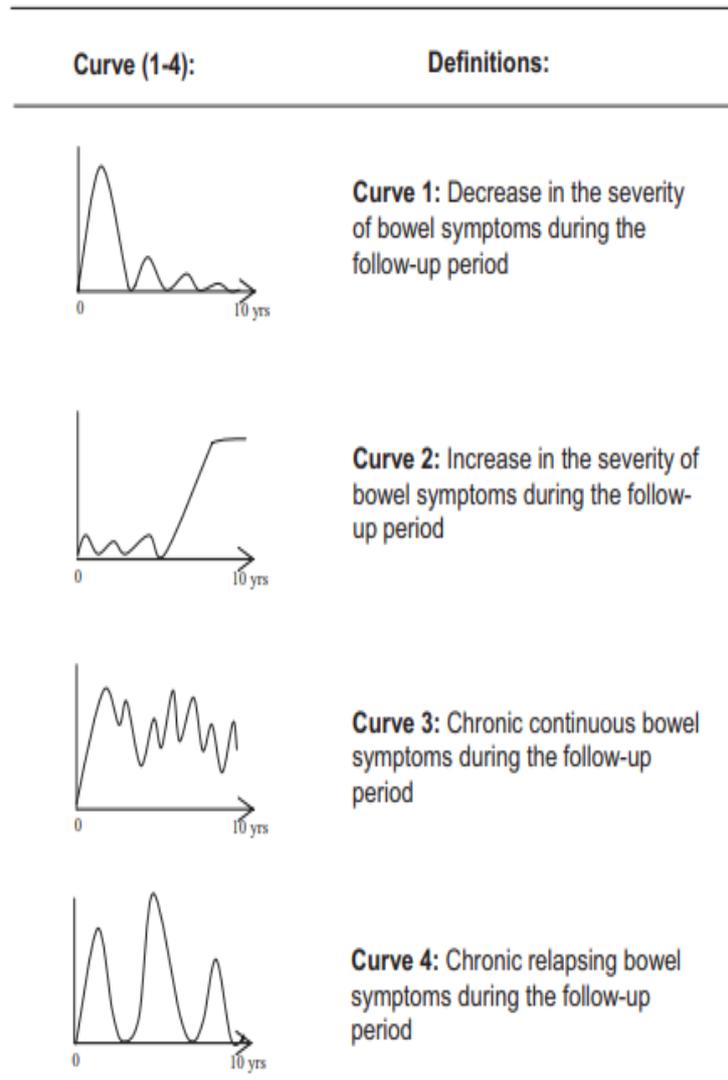
- (1) Anonyme. Données registre EPIMAD. (2015). <https://www.observatoire-crohn-rch.fr/wp-content/uploads>
- (2) Ponder A., D Long M. (2013). A clinical review of recent findings in the epidemiology of inflammatory bowel disease. *Clinical Epidemiology*. 238-239
- (3) Zhang Y-Z., Li Y-Y., (2014). Inflammatory Bowel Disease. Pathogenesis. *World Journal of Gastroenterology*. 20(1). 91-99
- (4) Matrican J, (2010), Immunopathogenèse des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, *Médecine/sciences*, 26(4), 405-410
- (5) Shanahan., Fergus. (2001). Inflammatory Bowel Disease : Immunodiagnostics, Immunotherapeutics and Ecotherapeutics. *Gastroenterology*. 120(3).622-635
- (6) Morgan X-C et al. (2012). Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. *Genome biology*. 13(9). 1-18
- (7) Molodecky N., Kaplan G., (2010). Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology and Hepatology*.6(5).339-346
- (8) Hugot J.P., Zouali H., Lesage S., Thomas G., (1999). Etiology of the inflammatory bowel diseases. *International Journal of Colorectal Disease*.14(1).2-9
- (9) Jantchou P., Monnet E., Carbonnel F., (2008). Les facteurs d'environnement dans la maladie de Crohn et la Rectocolite hémorragique (tabac et appendicectomie exclus). <https://www.em-consulte.com/en/article/129935>. 1 mars 2020
- (10)Cortot A et al., (2009). Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : maladies génétiques ou de l'environnements ?. *Gastroenterologie clinique et biologique*.33(8-9).681-691
- (11) Anonyme. Les entérocytes et l'absorption intestinale. <https://bio.m2osw.com/gcartable/enterocytes.thm>. 8 mai 2021
- (12) Carter MJ., Lobo AJ., Travis SPL., (2004). Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 53(suppl5). v1-v16

- (13) Corica D., Romano C., (2016). Renal Involvement in Inflammatory Bowel Disease. Journal of Crohn's and Colitis.10(2). 226-235
- (14) Magro F et al., (2013). European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. Journal of Crohn's and Colitis. 7(10). 827-851
- (15) Anonyme. Cleavage of Sulfasalazine by the Colonic Azoreductases. Research Gate.
https://www.researchgate.net/figure/cleavage-of-sulfasalazine-by-the-colonic-azoreductases_fig8_264043338. 30 mars 2021
- (16) Pithadia AB., Jain S., (2011). Treatment of Inflammatory Bowel Disease Pharmacological Reports.63(3). 629-642
- (17) Polin V. (2008). Corticoïdes et Immunosuppresseurs dans les MICI.
https://hepatoweb.com/DES/exposes/DES_01_2008_coffin/polin.pdf
- (18) Martie M. Les MICI, enquête auprès des patients sur l'utilisation des thérapies complémentaires. Pharmacie. Université Toulouse 3 Paul Sabatier. 2017
- (19) Anonyme.(2006). Methotrexate :l'oublié.FMC-HGE.
<https://www.fmcgastro.org/postumain/archives/postu-2006-paris/methotrexate-1%e2%80%99oublie/>
- (20) Taleban S et al., (2015). Inflammatory Bowel Disease and the elderly : a review. Journal of Crohn's and Colitis.9(6).507-515
- (21) Chabay C. Thomas M., Langella P. (2013). Le microbiote intestinale : une composante santé qui évolue avec l'âge. Innovations Agronomiques. 33(4). 37-46
- (22) Le Gouvello S et al. Vieillesse du système immunitaire.2-9. 5 mai 2019
- (23) Ruel J et al. (2014). IBD across the age spectrum : is itthe same disease ?. Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology.11(2).88-98
- (24) Nimmons D., Lindi JK., (2016). Elderly patients and inflammatory bowel disease. World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics. 7(1). 51-65
- (25) Anonyme. Diverticulose colique. Société Nationale Française de Gastro-entérologie (SNFGE).
<https://www.snfge.org/content/diverticulose-colique>. 6 octobre 2019

- (26) Parswa A. Colite ischémique. Le manuel MSD.
<https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles.digestifs/urgences-gastro-intestinales/colite-isch%C3%A9mique>
- (27) Gisbert JP., Chaparro M. (2014). Systematic review with meta-analysis : inflammatory bowel disease in the elderly. *Alimentary Pharmacology and therapeutics*. 39(5).459-477
- (28) Staa TVP. (2004). 5-aminosalicylic acids and the risk of renal disease : A large British epidemiologic study. *Gastroenterology*.126(7).1733-1739
- (29) De Jong DJ.(2009). 5-aminosalicylates and effects on renal function in patients with Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases*.11(11).972-976
- (30) Gisbert JP. (2008). Effect of 5-aminosalicylates on renal function in patients with inflammatory bowel disease : 4 year follow up study. *Gastroenterologia y Hepatologia*. 31(8). 477-484
- (31) Gisbert JP et al., (2007). 5-aminosalicylates and renal function in inflammatory bowel disease : A systematic review. *Inflammatory Bowel Disease*. 13(5). 629-638
- (32) Haute autorité de santé. (2011). Evaluation du débit de filtration glomérulaire et du dosage de la créatininémie dans le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte. *Biotribune magazine* 41. <https://doi.org/10.1007/s11834-011-0067-3>. 29 avril 2021
- (33) Heap GA et al. (2016). Clinical Features and HLA Association of 5-Aminosalicylate (5-ASA) induced Nephrotoxicity in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 10(2). 149-158
- (34) Solberg IC et al (2007). Clinical Course in Crohn's Disease : Results of a Norwegian Population Based Ten Year Follow Up Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 5(12). 1430-1438

Annexe 1 : Courbes d'activité des MICI de SOLBERG

Figure 1. Four predefined curves reflecting different patterns of CD in terms of the severity of bowel symptoms from diagnosis to 10-year follow-up.



SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement. D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement. De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine. De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession. En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels. Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.

AIT ALI Lise

La néphrotoxicité des 5ASA : Etude rétrospective chez une population de personnes âgées de plus de 60 ans atteinte de Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin au CHU de ROUEN

Th. D. Pharm., Rouen, 2021, 88 p.

RESUME

Les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI) sont connues comme des maladies du jeune adulte mais elles peuvent aussi toucher les enfants et les personnes âgées.

C'est important de ne pas oublier ces populations des études même si elles sont moins importantes en nombre par rapport aux jeunes adultes.

Un des effets indésirables des 5 ASA utilisés comme traitement des MICI et spécialement de la Rectocolite hémorragique est la néphrotoxicité.

Nous avons décidé d'étudier cet effet chez des patients âgés de plus de 60 ans qui ont plus de facteurs de risque pour la fonction rénale tels que des comorbidités et une polymédication.

Dans notre étude rétrospective, nous décrivons la néphrotoxicité et les caractéristiques cliniques d'une population de 76 patients atteints de MICI qui ont débuté un traitement par 5ASA après 60 ans. Nous décrivons également la surveillance de la fonction rénale durant le traitement par 5ASA en la comparant aux recommandations actuelles.

MOTS CLES : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'intestin – Personnes âgées – 5-aminosalicylés – Néphrotoxicité – Etude rétrospective

JURY

Président : M. SAVOYE Guillaume, Professeur

Membres : M. VAUGEOIS Jean-Marie, Professeur

Mme LEBARBIER Hélène, Docteur en Pharmacie

DATE DE SOUTENANCE : 2 juillet 2021