

Maladies inflammatoires chroniques intestinales: une approche globale

Mise à jour août 2015



Review team

Charles Bernstein	Canada (Président)
Abraham Eliakim	Israël
Suliman Fedail	Soudan
Michael Fried	Suisse
Richard Geary	Nouvelle Zélande
Khean-Lee Goh	Malaisie
Saeed Hamid	Pakistan
Aamir Ghafor Khan	Pakistan
Igor Khalif	Russie
Siew C. Ng	Hong Kong, Chine
Qin Ouyang	Chine
Jean-Francois Rey	France
Ajit Sood	Inde
Flavio Steinwurz	Brésil
Gillian Watermeyer	Afrique du Sud
Anton LeMair	Pays Bas
Jean-Jacques Gonvers	Suisse

Table des matières

Table des matières 2

Tableaux 3

1 Introduction 4

- 1.1 Incidence globale/prévalence et différences Est-Ouest 4
- 1.2 Différences dans les modes de présentation des MICI entre Est et Ouest 6

2 Facteurs cliniques 7

- 2.1 Symptomatologie 7
 - Symptômes en relation avec une atteinte inflammatoire du tractus digestif 7
 - Symptômes généraux associés dans certains cas de CU et MC 7
 - Manifestations extra-intestinales 7
- 2.2 Complications 8
 - Complications intestinales 8
 - Complications extra-intestinales 9

3 Diagnostic de la maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) 9

- 3.1 Anamnèse clinique 9
- 3.2 Examen clinique 10
- 3.3 Examens de laboratoire 11
 - Examen des selles 11
 - Examens sanguins 11
 - Exclusion d'une tuberculose intestinale dans les régions avec un haut degré de probabilité prétest 12
 - Histopathologie 13
- 3.4 Imagerie et endoscopie 13
- 3.5 Diagnostic chez les enfants 16

4 Algorithmes diagnostiques pour MICI 16

- 4.1 Algorithme 1 — choix diagnostique en fonction des ressources à disposition 16
 - Ressources à disposition limitées 16
 - Ressources moyennes à disposition 16
 - Ressources importantes à disposition 17

5 Evaluation 18

- 5.1 Critères diagnostiques 18
 - Comment faire la différence entre CU et MC 18
 - Éléments diagnostiques à considérer 18
- 5.2 Diagnostic différentiel 19
 - MICI et tuberculose intestinale 19

6 Traitement des MICI 21

- 6.1 Introduction 21
- 6.2 Traitements pharmacologiques des MICI 23
 - Aminosalicylés — anti-inflammatoires 23
 - Corticostéroïdes 23
 - Immunomodulateurs — thiopurines 24
 - Immunomodulateurs — inhibiteurs de la calcineurine 25

Immunomodulateurs — méthotrexate (MTX) dans la MC	25
Immunomodulateurs: usages	26
Immunomodulateurs — notes importantes	26
Inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF)	27
Antagonistes des molécules d'adhésion	28
Antibiotiques	29
Probiotiques	29
Traitements expérimentaux (exemples)	29
Traitements symptomatiques et suppléments	29
Différents formes de la maladie et traitements médicamenteux	30
6.3 Traitement chirurgical	31
Interventions chirurgicales dans la MC	31
Interventions chirurgicales dans la CU	31
Interventions chirurgicales et traitements médicamenteux	32
6.4 Autres options thérapeutiques	32
7 Algorithmes pour le traitement des MICI	33
7.1 Algorithme 2 — traitement de la CU	33
Ressources limitées à disposition	33
Ressources moyennes à disposition	33
Ressources importantes à disposition	34
7.2 Algorithme 3 — traitement de la MC	34
Ressources limitées à disposition	34
Ressources moyennes à disposition	35
Ressources importantes à disposition	35
7.3 Algorithme 4 — fistules péri-anales	35
Ressources limitées à disposition	35
Ressources moyennes à disposition	36
Ressources importantes à disposition	36
8 Références	36

Tableaux

Tableau 1	Taux d'incidence annuels les plus élevés et taux de prévalence des maladies inflammatoires chroniques intestinales	5
Tableau 2	Critères diagnostiques de l'OMS pour la maladie de Crohn	18
Tableau 3	Critères permettant de faire la différence entre la colite ulcéreuse (CU) et la maladie de Crohn (MC)	18
Tableau 4	Principaux diagnostics différentiels pour la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn	19
Tableau 5	Distinction entre tuberculose et maladie de Crohn	20
Tableau 6	Synthèse des différents formes de la maladie et du traitement médicamenteux	30

1 Introduction

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) représentent un groupe de maladies idiopathiques caractérisées par une inflammation chronique de l'intestin. Ce groupe correspond deux grandes affections : la maladie de Crohn (MC) et la colite ulcéreuse (CU). Ces deux affections comportent des caractéristiques cliniques et pathologiques distinctes mais il existe également un certain chevauchement.

La pathogénèse des MICI n'est que partiellement connue à ce jour. Des facteurs génétiques et environnementaux tels qu'une modification de la flore bactérienne intraluminaire et une perméabilité intestinale accrue jouent un rôle dans la dérégulation de l'immunité intestinale, avec pour effet des lésions gastro-intestinales.

1.1 Incidence globale/prévalence et différences Est-Ouest

- Une revue systématique publiée en 2012 [1], comportant les données tirées de 167 études de population en Europe (1930–2008), de 52 études en Asie et au Moyen-Orient (1950–2008), ainsi que de 27 études en Amérique du Nord (1920–2004), a fait état des taux d'incidence et de prévalence suivants. Dans les analyses de l'évolution dans le temps, 75% des études sur la MC et 60% des études sur la CU ont montré une incidence en augmentation statistiquement significative ($P < 0.05$). L'étude ne comportait pas de données venant de l'Amérique du Sud. L'incidence de la MC en Amérique du Sud atteignait une moyenne de 1–3 par 100'000 et augmentant à 3–4/100'000 dans les régions plus développées du Brésil [2]. Bien qu'il n'existe que peu de données épidémiologiques venant des pays en voie de développement, l'incidence et la prévalence des MICI tendent à augmenter avec le temps et dans d'autres régions du monde — indiquant ainsi l'émergence d'une pathologie touchant l'ensemble du monde.
- Dans une étude comparative récente basée sur une population en Asie, l'incidence des MICI [3] avait tendance à varier en Asie, entre 0.54 par 100'000 à 3.44 par 100'000 personnes.
- En 2004 en Australie, les taux d'incidence de MICI, MC et CU standardisés selon l'âge (WHO World Standard Population) étaient de 25.2, 16.5 et 7.6/100'000/année respectivement [4]. Dans une étude sur les MICI basée sur une population d'Australie publiée en 2010 [5], les taux d'incidence annuels étaient parmi les plus élevés rapportés dans la littérature: 23.5–36.7 par 100'000 par année.
- Une étude au Japon en 2009 [6] montrait une prévalence de 64/100'000 pour la CU et de 21/100'000 pour la MC.

Tableau 1 Taux d'incidence annuels les plus élevés et taux de prévalence des maladies inflammatoires chroniques intestinales

	Taux d'incidence annuels les plus élevés (par 100'000 personne-années)		Taux de prévalence les plus élevés (par 100'000 personnes)	
	CU	MC	CU	MC
Europe	24.3	12.7	505	322
Asie/Moyen Orient	6.3	5.0	114	29
Amérique du Nord	19.2	20.2	249	319
Australasie	11.2	17.4	145	155

La prévalence de la MC paraît être plus élevée dans les régions urbaines que dans les régions rurales et dans les classes socio-économiques plus privilégiées. La plupart des études montrent que, lorsque l'incidence commence à augmenter c'est la classe sociale la plus élevée qui est concernée mais qu'avec le temps la maladie a tendance à toucher tout le monde.

En cas de migration dans un pays développé avant l'adolescence, les individus venant de zones à faible incidence auront une incidence plus importante de MICI. Ceci est particulièrement vrai pour la première génération née dans une zone à haute incidence.

- Une des hypothèses émises pour expliquer la différence d'incidence entre les pays développés et en voie de développement est « l'hypothèse de l'hygiène ». Selon cette hypothèse les personnes qui ont été moins exposées à des infections dans l'enfance ou à des conditions sanitaires insalubres ont tendance à perdre les organismes potentiellement « bienveillants » ou qui favorisent le développement des cellules T régulatrices ; ou bien leur système immunitaire ne développe pas une réponse immune suffisamment étendue faute d'avoir été exposé à des organismes nocifs [7,8]. De telles personnes ont une incidence plus élevée de maladies immunitaires chroniques, y compris les MICI.
- D'autres hypothèses émises sur l'émergence des MICI dans les pays en voie de développement évoquent des changements en faveur d'un régime alimentaire et d'un style de vie type Ouest (y compris dans l'approche médicamenteuse et de vaccination) ainsi que l'importance de ces changements dès la petite enfance.
- Dans les pays développés, la CU a été la première à se manifester, suivie par la MC. Dans les dernières 20 années, l'incidence de la maladie de Crohn a rattrapé celle de la CU. Dans les pays en voie de développement dans lesquels les MICI sont en train de faire leur apparition, la CU est typiquement plus fréquente que la MC. Par exemple, en Inde, il a été constaté que le rapport CU/MC est de 8 : 1 (anciennement 10 : 1). A Hong Kong ou en Chine, où l'incidence CU/MC a diminué de 8 : 1 à 1 : 1, on note une incidence croissante de la MC une fois que ces maladies sont déjà prévalentes pendant un certain temps [9].
- L'incidence de la MC connaît un pic dans la troisième décennie et va en diminuant avec l'âge. L'incidence de la CU est stable, entre les troisième et septième décennies.
- Il existe une tendance ininterrompue vers une augmentation de l'incidence et de la prévalence des MICI en Asie (particulièrement dans l'Asie de l'Est). Bien que ceci

soit trouvé dans les pays en voie de développement, cette tendance est également observée au Japon, un pays développé du point de vue socio-économique.

- Bien que davantage de femmes que d'hommes souffrent de la MC, l'incidence chez les jeunes enfants a été plus élevée chez les garçons que chez les filles ces 10 dernières années et il est possible qu'avec le temps nous allons voir une égalisation entre les deux sexes. Il existe déjà une prédominance pour la MC chez les hommes en Asie de l'Est. Le sexe ratio est déjà de 1 :1 pour la CU.

1.2 Différences dans les modes de présentation des MICI entre Est et Ouest

Les modes de présentation de la MC et de la CU sont tout à fait semblables dans des régions aussi différentes que l'Amérique du Nord, l'Amérique du Sud, l'Europe, l'Australie et la Nouvelle Zélande: la MC se distingue de la CU par sa localisation au côlon proximal, par une atteinte périnéale, par ses fistules, par des granulomes à l'histologie et par son atteinte de toute l'épaisseur de la paroi intestinale et pas uniquement de la muqueuse. Dans la MC, 50% des patients présentent des granulomes et 25% ont des fistules.

Il existe cependant aussi des différences entre Est et Ouest. En Asie de l'Est, il existe une prévalence plus élevée d'hommes avec la MC, la MC iléocolique, mais moins d'agrégation familiale, un taux de chirurgie plus bas et moins de manifestations extra-intestinales. Une cholangite primaire sclérosante (PSC) associée à la CU est cependant moins prévalente. En Asie, le taux de chirurgie est plus bas, aux environs de 5–8%. Il existe cependant un taux élevé de maladie pénétrante et d'atteinte péri-anale en Asie lors du diagnostic, ce qui suggère qu'il n'est pas rare que la maladie présente souvent une évolution compliquée en Asie de l'Est [3,10–12].

Au Pakistan, beaucoup moins de manifestations extra-intestinales ont été rapportées pour la MC et la CU qu'en Occident (où, si on y inclut les arthralgies, 25% de patients présentent des manifestations extra-intestinales). Au Pakistan peu de patients présentent des lésions péri-anales ou des fistules. En Inde, la MC se présente dix ans plus tard qu'en Occident l'atteinte colique est plus fréquent alors que les fistules semblent être moins fréquentes.

Dans les pays en voie de développement, la tuberculose représente un facteur important dans le diagnostic différentiel.

De nombreux loci génétiques ont été identifiés qui comportent des gènes de susceptibilité pour les MICI. Presque tous ces loci ne représentent qu'un faible risque, mais il est cependant important de les identifier afin de développer des marqueurs diagnostiques et des cibles thérapeutiques pour l'avenir. Les mutations génétiques qui sont connues être impliquées dans la modification de la prédisposition pour la MC ou pour la CU montrent des répartitions différentes dans les différents pays du monde, en particulier là où il existe des différences raciales [13]. Les mutations *NOD2* n'ont pas été rapportées dans des études venant d'Asie [14], tandis que des polymorphismes dans la superfamille du gène "tumor necrosis factor" (TNF) 15 (*TNFSF15*) ont été rapportés comme étant associés à la MC chez les asiatiques de l'Est [15].

2 Facteurs cliniques

2.1 Symptomatologie

Les MICI sont des maladies chroniques intermittentes. Les symptômes peuvent varier de légers à sévères pendant les rechutes et peuvent disparaître ou diminuer pendant les rémissions. En général, les symptômes dépendent du segment de l'intestin atteint.

Symptômes en relation avec une atteinte inflammatoire du tractus digestif

- Diarrhée:
 - Selles avec mucus ou sang.
 - Diarrhée nocturne.
 - Incontinence fécale.
- Constipation:
 - Peut être un symptôme primaire dans la CU limitée au rectum (proctite).
 - Une constipation avec absence de passage de gaz peut se rencontrer dans les cas d'obstruction intestinale.
- Douleurs ou rectorragie lors de la défécation
- Urgences défécatoires sévères
- Ténésmes
- Crampes et douleurs abdominales:
 - Fréquemment dans le quadrant inférieur droit dans la MC ou autour de l'ombilic, dans le quadrant inférieur gauche dans la CU modérée à sévère.
- Nausées et vomissements peuvent survenir, mais plutôt dans la MC que dans la CU.

Symptômes généraux associés dans certains cas de CU et MC

- Fièvre
- Anorexie
- Perte de poids
- Fatigue
- Sudations nocturnes
- Retard de croissance
- Aménorrhée primaire

Manifestations extra-intestinales

Des manifestations extra-intestinales peuvent survenir telles des atteintes musculosquelettiques (arthropathie périphérique ou axiale), des maladies de la peau (érythème noueux, pyoderma gangrenosum), des maladies oculaires (sclérite, épisclérite, uvéite), ainsi que des maladies hépatobiliaires (CPS).

2.2 Complications

Complications intestinales

- Une atteinte gastro-intestinale proximale peut représenter soit une complication soit la manifestation d'une autre maladie. Elle survient le plus souvent chez les enfants et dans certains groupes ethniques (les Afro-Américains, les Ethiopiens), mais elle est recherchée plus généralement chez les enfants, chez qui la gastroscopie représente une investigation de routine, contrairement aux adultes [16].
- Hémorragie: un saignement abondant provenant des ulcères peut survenir dans la CU. Un saignement est moins habituel dans la MC. Dans la MC, un saignement massif est le plus souvent lié à des ulcérations iléales plutôt qu'à une colite.
 - 5–10% des patients avec MC présentent des ulcères de l'estomac ou du duodénum.
- Une perforation intestinale est à craindre dans la MC et dans la CU (en cas d'atteinte du côlon) et dans la CU si un mégacôlon se développe par la suite.
- Dans la MC, présence d'abcès intra-abdominaux.
- Sténose et obstruction (le rétrécissement de l'intestin peut découler d'une inflammation aiguë avec œdème, ou d'une fibrose chronique):
 - Les sténoses rencontrées dans la MC sont souvent de nature inflammatoire:
 - Les sténoses inflammatoires peuvent répondre à un traitement médical.
 - Les sténoses cicatricielles peuvent nécessiter une intervention endoscopique ou chirurgicale pour lever l'obstruction.
 - Dans la CU, les sténoses coliques doivent être considérées comme malignes jusqu'à preuve du contraire.
- Fistules et maladie périanale:
 - Caractéristiques de la MC.
 - En cas de non-réponse à un traitement médical ou en cas de développement d'abcès, une intervention chirurgicale est indiquée. Un traitement chirurgical peut parfois être nécessaire en même temps qu'un traitement médical, notamment en présence de fistules complexes.
 - Risque accru de récurrence.
 - Les fistules en direction des voies urinaires ou du vagin ne sont pas rares et peuvent conduire à une pneumaturie ou à une fécalurie ou au passage d'air par le vagin. Il peut en résulter une infection urinaire ou une inflammation de la sphère gynécologique.
- Mégacôlon toxique:
 - Complication relativement rare, potentiellement mortelle de la colite (se caractérise par une dilatation du côlon diagnostiquée par une radiographie de l'abdomen sans préparation). Nécessite un traitement médical agressif et une intervention chirurgicale d'urgence en cas de non-réponse dans les 24h (plus fréquent dans la CU que dans la MC).
- Cancer:
 - Augmentation significative du risque de cancer colique 8 ans après le diagnostic dans la CU et en présence d'une maladie non contrôlée; il existe également un tel risque dans la MC si une partie importante du côlon est touchée. Le risque croît en relation avec la durée de la maladie, du début de la maladie à un jeune âge et s'il existe des antécédents familiaux de cancer

colorectal sporadique. Selon les dernières données à disposition, le taux global de cancer dans la CU a tendance à diminuer [17]. Cela est peut-être dû à un meilleur usage des médicaments qui réduisent l'inflammation au fil du temps (chimoprévention) et également en raison d'une surveillance optimisée [18,19].

- Dans la CU, la cholangite primaire sclérosante (CPS) est également associée à un risque accru de développer un cholangiocarcinome et un cancer colorectal. L'incidence de la CPS est également augmentée dans la MC, bien qu'elle soit plus fréquente dans la CU.
- Dans la MC de l'intestin grêle, il existe un risque accru de développer un adénocarcinome du grêle, mais ceci est rare.

Complications extra-intestinales

- Il faudrait bien différencier entre les complications extra-intestinales et les manifestations extra-intestinales ; celles-ci peuvent être en relation avec la maladie ou avec les médicaments utilisés pour traiter les MICI — p. ex., des arthropathies (corticostéroïdes, biologiques); complications oculaires (glaucome induit par les corticostéroïdes ou cataracte); complications hépatobiliaires (calculs biliaires, stéatose hépatique); complications rénales (néphrite tubulo-interstitielle induite par les médicaments); anémie (ferriprive ou par une carence en vitamine B₁₂, ou une cytopénie due à la thiopurine); complications osseuses (ostéoporose et fractures); maladie thromboembolique veineuse; troubles de l'humeur et anxiété.
- Elles frappent jusqu'à 25% des patients souffrant de MICI ; 15–20% souffrent d'arthralgies, tandis que les autres patients présentent une maladie inflammatoire touchant un autre système. Certaines complications peuvent précéder un diagnostic de MICI et certaines peuvent connaître une évolution indépendante de celle de la MICI (la colectomie dans le cadre de la CU n'affecte pas l'évolution de la spondylite ankylosante ou celle de la CPS — même si pour beaucoup de patients les arthralgies reflètent le degré d'activité de l'affection intestinale).

3 Diagnostic de la maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI)

Pour pouvoir poser un diagnostic de MICI chez les adultes il est impératif de procéder à un examen clinique complet et à une anamnèse soigneuse. Divers examens parmi lesquels prises de sang, examen des selles, endoscopie, biopsies et imagerie peuvent être utiles pour exclure d'autres origines à la symptomatologie et pour confirmer le diagnostic.

3.1 Anamnèse clinique

- Rechercher les symptômes — diarrhée (sang, mucus), douleurs abdominales, vomissements, perte de poids, manifestations extra-intestinales, fistules, maladie péri-anale (dans la MC), fièvre.
- Demander au patient si un ou plusieurs des symptômes actuels se sont déjà présentés dans le passé (il n'est pas rare que des poussées de la maladie se sont produites mais n'ont pas été diagnostiquées dans le passé).

- Durée des plaintes actuelles, réveils nocturnes, congés maladie ou perturbation des activités sociales habituelles.
- Interroger le patient au sujet de possibles manifestations extra-intestinales — parmi lesquelles, mais pas uniquement, les arthrites, les inflammations oculaires, les maladies de la peau, l'ostéoporose et les fractures, la maladie veineuse thromboembolique.
- Identifier d'éventuels troubles de l'humeur ou des situations de stress connues pour précipiter les MICI.
- Problèmes de santé récents ou dans le passé — infections intestinales.
- Anamnèse de tuberculose (TB) et contacts connus avec des patients souffrant de TB.
- Voyages.
- Traitement médicamenteux — antibiotiques et anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) et autres tels traitement d'acné par corticostéroïdes.
- Antécédents familiaux (MICI, maladie coeliaque, cancer colorectal, TB).
- Tabagisme.

3.2 Examen clinique

- *Général:*
 - Aspect général
 - Pâleur
 - Cachexie
 - Ongles en verre de montre, hippocratisme digital
 - Etat de nutrition
 - Fréquence cardiaque et tension artérielle
 - Température corporelle
 - Poids et grandeur
- *Abdomen:*
 - Présence d'une masse
 - Distension abdominale
 - Sensibilité, douleur à la détente, défense
 - Bruits intestinaux (obstruction)
 - Hépatomégalie
 - Cicatrices opératoires
- *Région périanale:*
 - Marisques
 - Fissures
 - Fistules
 - Abscesses
 - Toucher rectal (recherche d'une éventuelle sténose anale, d'une masse rectale)
- *Examen extra intestinal — bouche, yeux, peau, articulations:*
 - Aphthes
 - Arthropathie
 - Uvéite, épisclérite
 - Erythème noueux
 - Pyoderma gangrenosum
 - Syndrome de Sweet (dermatite neutrophilique aiguë)
 - Cholangite primaire sclérosante (manifestation de la maladie hépatique chronique)

— Maladie osseuse métabolique

3.3 Examens de laboratoire

Examen des selles

- Examens de routine des selles et cultures afin d'éliminer une origine bactérienne, virale ou parasitaire des diarrhées.
- Recherche de *Clostridium difficile* (même sans prise d'antibiotique antérieure) — à effectuer dans les 2 heures suivant le passage de selles.
- Recherche de sang ou de leucocytes dans les selles. Chez un patient sans antécédent de sang dans les selles, la présence de sang occulte peut renforcer l'indication à une endoscopie digestive basse. Ces examens ne sont que rarement indiqués lorsque la coloscopie est facilement accessible.
- Lactoferrine, α_1 -antitrypsine. Le but principal de ce test est de pouvoir éliminer une inflammation intestinale, plutôt que de l'utiliser afin de pouvoir poser un diagnostic. Ce test n'est pas forcément à disposition dans les pays en voie de développement, mais peut s'effectuer à un prix relativement bas et assez facilement avec un "enzyme-linked immunoassay test" (ELISA).
- Calprotectine — un test simple, fiable et facilement à disposition afin de mesurer l'activité des MICI — peut s'avérer plus utile pour la CU que pour la MC ; le test pour calprotectine rapide peut s'avérer très utile dans les pays en voie de développement [20]. Si à disposition, un test à domicile peut se révéler utile en tant que surveillance de routine.

Examens sanguins

- Formule sanguine complète (FSC).
- Vitesse de sédimentation, protéine C-réactive et orosomucoïde ; il n'existe qu'une corrélation imparfaite avec l'inflammation et le degré d'activité de la maladie.
- Electrolytes et albumine, ferritine (marqueur potentiel de problèmes d'absorption ou de spoliation), calcium, magnésium, vitamine B₁₂.
- Ferritine sanguine : peut être élevée dans les MICI actives mais peut être dans les normes même en présence d'une carence sévère de fer. La saturation de la transferrine peut également être déterminée dans le cadre de l'évaluation d'une anémie. Le dosage du récepteur soluble de la transferrine (sTFR) représente également un bon indicateur des réserves de fer, mais il est coûteux et n'est pas souvent à disposition.
- Cobalamine sanguine abaissée — peut être un marqueur d'une malabsorption.
- Enzymes et fonction hépatiques — INR, bilirubine, albumine.
- Sérologie pour VIH — plus éventuellement un bilan pour des infections opportunistes, virus de l'hépatite B (VHB), virus de l'hépatite C (VHC), virus varicella zoster (VZV), immunoglobuline G (IgG) [21].
- Des anticorps anti neutrophiles cytoplasmiques avec fluorescence péri nucléaires (p-ANCA) et anticorps anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) dans les cas de MICI non classifiables.
 - Un anticorps p-ANCA positif et des tests ASCA négatifs peuvent évoquer une CU.

- Un anticorps p-ANCA négatif et des tests ASCA positifs peuvent évoquer une MC.
- Ces tests ne sont pas nécessaires comme tests de dépistage, en particulier si une endoscopie ou une imagerie radiologique sont prévues pour mieux préciser le diagnostic. L'anticorps p-ANCA peut s'avérer positif dans une colite de Crohn et n'est donc pas utile pour distinguer entre une MC et une CU en présence d'une colite non classifiable. Les ASCA sont plus spécifiques de la MC. Ces tests peuvent s'avérer d'autant plus utiles en présence de valeurs de nature subtilement anormales, mais en absence d'un diagnostic définitif de MICI. Ils peuvent également s'avérer utiles si une endoscopie plus évoluée est prévue (endoscopie par capsule ou endoscopie à double-ballonnet), dans la mesure où des ASCA positifs peuvent renforcer une décision d'évaluer l'intestin grêle.
- Les ASCA ne sont peut-être pas à disposition ou abordables partout dans le monde. Dans les pays où la TB entre en ligne de compte en tant que diagnostic différentiel significatif, les ASCA ne sont pas utiles afin de distinguer entre une MC de l'intestin grêle et une TB de l'intestin grêle. Cependant là où les ASCA et les tests IGRA (interferon gamma release assay) pour la tuberculose latente sont à disposition et que les ASCA sont positifs et que les assays pour l'interféron gamma sont négatifs, leur spécificité comme indicateurs de la MC est importante.
- Il existe plusieurs autres tests d'anticorps, le plus souvent pour des antigènes microbiens, qui peuvent augmenter la probabilité d'une MC tant individuellement qu'en combinaison. Ces tests sont coûteux et pas largement à disposition. La présence de ces antigènes en présence des ASCA positifs peuvent renforcer la probabilité qu'un cas faisant penser à une MICI non classifiables pourrait s'agir en effet d'une MC.
- Une sérologie pour maladie coeliaque devrait être pratiquée sauf si le tableau clinique comprend des caractéristiques cliniques atypiques pour une maladie coeliaque, telles fistules, maladie périanale et sang dans les selles.
- Il est recommandé de doser la thiopurine méthyl transférase (TPMT) avant de commencer un traitement par thiopurine. Chez les caucasiens, le taux de mutations dans les deux allèles *TPMT*, avec pour résultat un taux de TPMT inadéquat, est d'environ 0.3%. Dans d'autres groupes ethniques, les taux de TPMT très bas ou non mesurable ne sont pas connus.
- Une mesure des taux sériques des métabolites de la thiopurine et des taux circulants d'agents biologiques (à ce jour celle-ci n'est à disposition que pour les anti-TNF), ainsi que les taux circulants d'anticorps aux agents biologiques, peuvent guider le dosage des médicaments et la surveillance de la compliance.

Exclusion d'une tuberculose intestinale dans les régions avec un haut degré de probabilité prétest

- Test cutané le Mantoux (Tuberculin purified protein derivative (PPD)). (Dans certains pays, tel le Brésil, le PPD est considéré comme positif quand il est > 10 mm; aux Etats-Unis, par contre, il est considéré comme positif à > 5 mm)
- Test sérique pour anticorps anti-PPD.
- Dosages INF-gamma (QuantiFERON-TB, T-SPOT, TB test). Le test INF-gamma release assay (IGRA) est hautement spécifique pour pouvoir poser un diagnostic de TB. Il peut également être utile pour poser le diagnostic différentiel entre une TB gastro-intestinale et la maladie de Crohn chez les asiatiques [22].

- Tous ces tests peuvent être perturbés par la présence d'une immunosuppression simultanée [23].
- Des paramètres cliniques simples (tels la fièvre, la rectorragie, la diarrhée et la durée de la symptomatologie) sont les mesures les plus précises dans la différenciation entre la MC et la TB gastro-intestinale [24], ce qui peut s'avérer utile si les ressources à disposition sont limitées.
- L'évaluation endoscopique en combinaison avec des paramètres radiologiques simples et les paramètres de laboratoire (ASCA, IGRA) représente un outil diagnostique très utile pour la différenciation entre la MC et la tuberculose intestinale [25].

Histopathologie

Des biopsies sont effectuées de routine lors de l'endoscopie. L'endoscopeur devrait indiquer au pathologue la question spécifique à laquelle il souhaite avoir la réponse pour chaque échantillon soumis à évaluation. Parmi les raisons importantes pour effectuer des biopsies il faut mentionner:

- L'évaluation de la distorsion de l'architecture des cryptes "crypt runting," l'augmentation de l'espace en dessous des cryptes, la plasmacytose basale. Celles-ci sont caractéristiques d'une colite chronique mais seraient atypiques dans le cadre d'une colite infectieuse aiguë.
- L'évaluation des granulomes non caséux pouvant suggérer la présence d'une maladie de Crohn. La présence de granulomes grands ou nécrotiques/caséux devrait faire penser à un diagnostic de tuberculose, particulièrement dans les régions du monde où la tuberculose est endémique.
- L'identification de modifications histologiques dans les endroits paraissant normaux à l'endoscopie afin de pouvoir établir l'étendue de la maladie.
- Chez les patients sous immunosuppresseurs ou corticostéroïdes de façon chronique, la prise de biopsies permettrait de rechercher le cytomégalovirus (CMV) — tant pour RNA qu'à l'histologie dans les échantillons de tissu colique. Une sérologie représenterait également une mesure complémentaire utile (CMV IgM).
- Une recherche de dysplasie peut être pratiquée si les biopsies sont effectuées de routine dans le cadre d'une surveillance de la dysplasie ou si plusieurs lésions sont biopsiées.
- L'identification d'une colite lymphocytaire ou collagène dans un côlon autrement macroscopiquement normal. Ces diagnostics peuvent coexister dans la maladie de Crohn de l'intestin grêle et devraient être recherchés chez les patients souffrant de diarrhées.

3.4 Imagerie et endoscopie

- *Radiographie de l'abdomen sans préparation:*
 - Peut permettre de détecter une colite et dans certains cas, juger de son extension.
 - A utiliser quand il existe une suspicion d'obstruction ou de perforation.
 - Peut permettre d'exclure un mégacôlon toxique.
- *Lavement baryté en double contraste/transit baryté du grêle:*
 - Pas recommandés dans les cas sévères.

- Peuvent permettre d'identifier des fistules qui proviennent ou qui communiquent avec le côlon.
- Le transit baryté du grêle est toujours largement utilisé pour évaluer le tractus gastro-intestinal jusqu'au grêle distal.
- Peuvent permettre d'établir une « feuille de route » anatomique avant une intervention chirurgicale.
- *Sigmoïdoscopie, coloscopie:*
 - Permettent la recherche d'ulcères, d'inflammation, de saignement, de sténose.
 - Biopsies multiples du côlon et de l'iléon terminal.
 - Dans les cas de colites fulminantes ou sévères la coloscopie peut être limitée en raison d'un risque accru de perforation.
 - En cas de non-réponse au traitement conventionnel ces examens peuvent être utilisés pour exclure une infection à CMV si le patient est sous un traitement immunosuppresseur chronique, ou une infection à *C. difficile* si l'examen des selles est douteux.
 - Une coloscopie de surveillance à la recherche de dysplasie est indiquée après 8 ans d'évolution dans la CU ou dans la colite de Crohn.

La nouvelle déclaration de consensus de l'American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) devrait être consultée pour les recommandations sur la surveillance et sur le traitement de la dysplasie chez des patients avec MICI [26]. Ces nouvelles directives privilégient la chromo-endoscopie en tant que modalité de surveillance de première ligne, sur la base de son meilleur rendement diagnostique par rapport aux approches utilisant des biopsies multiples. Actuellement il existe un débat pour savoir si la chromo endoscopie est supérieure à l'endoscopie à haute définition à lumière blanche. L'endoscopie à haute définition représente une avancée nette dans l'identification des lésions surélevées ou irrégulières. Dans une étude récente randomisée et contrôlée, il a été trouvé que la chromo-endoscopie à haute définition augmente de manière significative le taux de détection de lésions dysplasiques comparée à l'endoscopie à haute définition à la lumière blanche chez des patients avec une CU de longue durée [27] ; une autre étude n'a cependant pas mis en évidence de différence entre la chromo-endoscopie et l'endoscopie à haute définition à la lumière blanche [28].

- *Endoscopie digestive haute:*
 - En présence de symptômes digestifs hauts (nausées, vomissements, douleurs épigastriques). L'endoscopie haute peut être plus fréquente chez les jeunes patients avec MC qui ont plus fréquemment une atteinte digestive haute.
- *Capsule endoscopique:*
 - Peut être utile chez les patients avec une suspicion de MC et chez lesquels les premières investigations ont été négatives.
 - Permet l'évaluation de l'ensemble de l'intestin grêle, améliorant ainsi le diagnostic et le diagnostic différentiel de MICI [29] — les lésions mises en évidence devraient être interprétées dans le cadre du diagnostic différentiel.
 - Peut jouer un rôle dans une MC déjà connue pour évaluation de la localisation et de l'étendue de la maladie ainsi que de la réponse au traitement (guérison muqueuse).
 - Son rôle actuel dans la CU fait toujours l'objet de débat.
 - Chez des patients avec des sténoses dans le cadre d'une MC ou quand il existe un doute concernant la sténose, une capsule spéciale pourrait être utilisée en

- premier lieu afin de déterminer s'il existe une structure fonctionnelle qui pourrait empêcher le passage d'une capsule endoscopique.
- Rarement à disposition et hors de portée financièrement dans les pays sous-développés.
 - *Entéroscopie à double ballonnet, à un ballonnet et à spirale:*
 - Pour évaluer une affection du grêle dans le cas où tous les autres examens sont négatifs, si celle-ci est hautement suspectée ou s'il est nécessaire d'effectuer des biopsies ; également pour récolter du tissu afin d'exclure une TB si hors de portée d'une endoscopie standard.
 - Pour le traitement de sténoses de l'intestin grêle ou pour l'évaluation d'un saignement occulte dans le cadre d'une MC.
 - Rarement à disposition dans les pays défavorisés.
 - *Autres avancées dans le domaine de l'endoscopie:*
 - L'agrandissement et la chromo-endoscopie permettraient potentiellement une détection plus sûre ainsi qu'une caractérisation des lésions dysplasiques et l'évaluation de la sévérité de l'atteinte mucosale par rapport à l'endoscopie à la lumière blanche [29].
 - Même si elle est fastidieuse et qu'il n'est pas facilement disponible dans certains pays, la coloration au bleu de méthylène est relativement peu coûteux [30]. Il reste à déterminer si la chromo-endoscopie est en fait supérieure aux techniques endoscopiques plus récentes à lumière blanche et à haute résolution.
 - *Cholangiopancréatographie par résonance magnétique (CPRM):*
 - S'il existe une cholestase ou une suspicion de cholangite primaire sclérosante (CPS).
 - *Imagerie avec coupes transversales:*
 - Tomodensitométrie (CT), ultrasonographie, résonance magnétique (IRM; y compris entéro-CT et entéro-IRM).
 - Peuvent être utiles pour déterminer l'étendue et la sévérité de la maladie et pour rechercher une perforation dans la MC. L'ultrasonographie et l'IRM sont préférées au CT, étant donné que les patients sont souvent jeunes et auront très probablement besoin d'examen répétés au fil des années.
 - L'ultrasonographie comporte un haut degré de précision dans le diagnostic d'une MC, en particulier dans l'intestin grêle et dans la MC péri-anale ; celle-ci est relativement peu coûteuse et ne comporte pas d'exposition aux radiations [31], mais nécessite un personnel expérimenté.
 - L'IRM a un haut degré de sensibilité et de spécificité pour le diagnostic de la MC de l'intestin grêle et peut représenter une alternative à l'endoscopie [32]. Elle est également utile pour l'évaluation d'une maladie péri-anale. Elle s'utilise de plus en plus chez les enfants et chez les jeunes adultes en raison de l'absence d'exposition aux radiations avec par conséquent la possibilité de répéter l'examen sans risque.
 - A remplacé l'entérocluse baryté dans des centres où il existe un niveau d'expertise approprié [33].
 - L'IRM du bassin est considérée comme la méthode de premier choix (« gold standard ») pour l'évaluation de fistules de Crohn péri-anales. L'ultrasonographie endoscopique (EUS) pourrait être utilisée si le personnel est formé, mais sa fiabilité peut être restreinte par une visualisation limitée.
 - *Absorptiométrie biphotonique (DEXA):*
 - Pour évaluer la densité osseuse dans des cas sélectionnés.
 - *Radiographie pulmonaire:*

- Pour exclure une tuberculose pulmonaire et afin de rechercher de l'air libre sous les coupes diaphragmatiques en cas de perforation.

Note: il est important de veiller à diminuer au maximum l'exposition aux radiations vu le risque potentiel de lésions malignes induites par les celles-ci.

3.5 Diagnostic chez les enfants

La European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) a publié une mise à jour des critères de Porto pour le diagnostic de MICI chez les enfants et les adolescents [34]. Cette mise à jour est basée sur les critères originaux de Porto et sur la classification de Paris pour les MICI chez les enfants, avec l'adjonction de données nouvelles concernant entre autres les biomarqueurs sériques et fécaux. Ces critères recommandent d'effectuer une endoscopie gastro-intestinale haute ainsi qu'une iléo colonoscopie dans tous les cas où il existe une suspicion de MICI chez les enfants, avec un entéro-IRM ou une capsule endoscopique de l'intestin grêle. Il n'est pas nécessaire d'effectuer une imagerie si une CU typique est mise en évidence lors d'une endoscopie avec histologie.

4 Algorithmes diagnostiques pour MICI

4.1 Algorithme 1 — choix diagnostique en fonction des ressources à disposition

Ressources à disposition limitées

1. Examen clinique.
2. Examens des selles pour recherche d'une infection, de leucocytes.
3. Formule sanguine complète, albumine sérique.
4. Tests pour VIH et TB dans les populations à haut risque — ainsi que des tests pour d'autres infections opportunistes, VHB, VHC, radiographie du thorax.
5. Coloscopie et iléoscopie avec biopsies si il est possible d'effectuer une histologie.
6. Si les examens endoscopiques ne sont pas à disposition, mais qu'il est possible d'effectuer des examens radiologiques, effectuer un transit baryté du grêle et un lavement baryté.

Ressources moyennes à disposition

1. Examen clinique.
2. Examen des selles à la recherche d'une infection.
3. Examens des selles pour recherche de leucocytes et dosage de la calprotectine (ces examens ne sont pas nécessaires si l'endoscopie est à disposition, mais peuvent être utiles afin d'évaluer la nécessité d'examens complémentaires y compris par endoscopie).
4. Formule sanguine complète, albumine sérique, ferritine sérique, protéine C-réactive (PCR).

5. Tests pour VIH et TB dans les populations à haut risque — chez les patients avec MICI connues, effectuer des tests pour VHA et VHB dans le but de les vacciner avant traitement si nécessaire. Tests pour des infections opportunistes, VHB, VHC, VZV IgG, radiographie du thorax.
6. Iléo-coloscopie ou coloscopie si à disposition.
7. Ultrasonographie abdominale.
8. Scanner abdominal.

Ressources importantes à disposition

1. Examen clinique.
2. Examen des selles à la recherche d'une infection.
3. Formule sanguine complète, albumine sérique, ferritine sérique, protéine C-réactive (PCR).
4. Tests pour VIH et TB dans les populations à haut risque — chez les patients avec MICI connues, effectuer des tests pour VHA et VHB dans le but de pouvoir les vacciner avant traitement si nécessaire. Tests pour des infections opportunistes, VHB, VHC, VZV IgG, radiographie du thorax.
5. Coloscopie et iléoscopie.
6. Ultrasonographie abdominale.
7. IRM abdominal plutôt qu'un CT, vu l'absence d'irradiation.
8. Dans les régions à haute prévalence de tuberculose, effectuer une PCR pour TB et culture pendant une endoscopie basse.
9. En cas de doute sur la présence d'une atteinte du grêle, effectuer une IRM, une capsule endoscopique ou un scanner.
10. Lavement baryté en cas de suspicion de fistule colique non mise en évidence par CT ou IRM ou si la coloscopie a été incomplète.
11. Si la coloscopie a été incomplète, une colonoscopie virtuelle ou colonographie par CT est devenue l'examen de choix afin de pouvoir examiner l'ensemble du côlon. Certains radiologues ont des réserves concernant l'application de cette technique dans le cadre d'une MC. Une autre alternative consiste à effectuer une colonoscopie par capsule, sauf si une sténose colique est connue ou hautement probable.
12. Capsule endoscopique si le diagnostic de MC n'est toujours pas clair.
13. Endoscopie à double-ballonnet (antégrade ou rétrograde suivant l'endroit suspecté) dans les cas de MC du grêle.

5 Evaluation

5.1 Critères diagnostiques

Tableau 2 Critères diagnostiques de l'OMS pour la maladie de Crohn

Critères	Cliniques	Radiologiques	Endoscopiques	Biopsies	Pièces de résection
Lésions discontinues ou segmentaires		+	+		+
Aspect en pave ou ulcères longitudinaux		+	+		+
Inflammation transmurale	+	+		+	+
Granulomes non caséeux				+	+
Fissures et fistules	+	+			+
Lésions péri-anales	+				

Comment faire la différence entre CU et MC

Tableau 3 Critères permettant de faire la différence entre la colite ulcéreuse (CU) et la maladie de Crohn (MC)

	Caractéristiques typiques de la CU	Caractéristiques typiques de la MC
Cliniques	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrhées fréquentes de petit volume, avec besoins impérieux • En général, diarrhées sanglantes 	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrhées accompagnées de douleurs abdominales et de malnutrition • Masse abdominale • Lésions péri-anales
Endoscopiques et radiologiques	<ul style="list-style-type: none"> • Inflammation colique superficielle diffuse • Atteinte du rectum mais peut être inégale/parcellaire • Erosions et ulcères superficiels • Saignement spontané 	<ul style="list-style-type: none"> • Lésions asymétriques transmursales discontinues • Principalement atteinte de l'iléon et du côlon droit • Aspect pavimenteux • Ulcère longitudinal • Fissures profondes
Histopathologiques	<ul style="list-style-type: none"> • Inflammation diffuse de la muqueuse ou de la sous-muqueuse • Déformation de l'architecture des cryptes 	<ul style="list-style-type: none"> • Inflammation granulomateuse • Fissures ou ulcères aphthoïdes peuvent être présents ; inflammation transmurale fréquente
Marqueurs sérologiques	<ul style="list-style-type: none"> • Anticorps anticytoplasme des polynucléaires (ANCA) 	<ul style="list-style-type: none"> • Anticorps anti-<i>Saccharomyces cerevisiae</i> et autres anticorps contre des antigènes microbiens

Éléments diagnostiques à considérer

- Après une première attaque le patient devrait être suivi pendant 3 à 6 mois si les caractéristiques cliniques, radiologiques, endoscopique ou histopathologiques sont absents. Une endoscopie de contrôle pourrait être effectuée après 10 à 12 semaines afin de vérifier le degré de cicatrisation, ce qu'on peut attendre en présence d'une TB intestinale et éventuellement dans la MC.

- Instaurer un traitement pour TB et observer l'effet thérapeutique chez les patients chez lesquels il est difficile de faire la distinction entre MC et TB intestinale. Ne pas traiter la MC et la TB en même temps.
- Une inflammation diffuse à la coloscopie et des cultures de selles négatives ne suffisent pas pour pouvoir poser un diagnostic de CU. Un tel diagnostic requiert des changements chroniques dans le temps (par exemple, 6 mois, en l'absence d'autres diagnostics) et des signes d'inflammation chronique à l'histologie.
- Il est nécessaire d'instaurer une surveillance pour le cancer colorectal chez les patients avec une CU ou une colite de Crohn évoluant depuis longtemps.
- Le composant relatif à la sigmoïdoscopie du Score de Mayo ainsi que l'index de la sévérité sont les éléments potentiellement les plus utiles pour l'évaluation fiable du degré d'activité de la maladie dans la CU [35] — mais ces scores sont utilisés principalement dans les études cliniques.

5.2 Diagnostic différentiel

Tableau 4 Principaux diagnostics différentiels pour la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn

	CU	MC
Diagnos- tics différentiels principaux	<ul style="list-style-type: none"> • Colite aiguë autolimitée (ASLC) • Colite amibienne • Schistosomiase • MC • Cancer colorectal • Syndrome de l'intestin irritable (SII) (s'il existe des signes inflammatoires, ce n'est pas un SII) • TB intestinale • Entéropathie aux AINS 	<ul style="list-style-type: none"> • TB intestinale • Maladie de Behçet • CU • Entéropathie aux AINS • Syndrome de l'intestin irritable (SII) • Maladie coeliaque
Autres diagnos- tics différentiels	Colite infectieuse, colite ischémique, colite post-actinique, purpura de Henoch–Schönlein, colite collagène ou lymphocytaire, maladie de Behçet, colite compliquée par VIH	Colite ischémique, colite microscopique, colite post-actinique, colite de diversion, diverticulite chronique, entéropathie médicamenteuse (p. ex. AINS), entérite à éosinophiles, lymphome intestinal, cancer colorectal

MC, maladie de Crohn; VIH, virus de l'immunodéficience humaine ; SII, syndrome de l'intestin irritable, AINS, anti-inflammatoires non stéroïdiens ; TB, tuberculose; CU, colite ulcéreuse.

MICI et tuberculose intestinale

- Il est impératif d'exclure une tuberculose intestinale avant de poser un diagnostic de MICI.
- L'hypothèse d'une association causale entre *Mycobacterium paratuberculosis* et MICI n'a pas été prouvée.
- Dans les populations à haut risque, un traitement d'épreuve est justifié s'il n'a pas été possible d'exclure une TB et les stéroïdes doivent être arrêtés.

- La séquence de symptômes dans la TB est la suivante : fièvre, douleurs abdominales, diarrhée ; dans la MC la séquence est la suivante : douleurs abdominales, diarrhée et fièvre (cette dernière est souvent absente).
- En ce qui concerne le diagnostic différentiel entre TB et MC, l'évolution de la TB est continue tandis que la MC connaît des rémissions et des récives.
- Une ascite et une hépatosplénomégalie peuvent être présentes dans une TB, toutes deux sont inhabituelles dans la MC.

Tableau 5 Distinction entre tuberculose et maladie de Crohn

Caractéristiques	TB	MC
Cliniques	<ul style="list-style-type: none"> • Antécédents de TB ou TB actuelle • Contact avec la TB • Moins fréquemment, fistules, abcès abdominaux, ou atteinte de la région péri-anale • RX thorax anormale (pas toujours) • Rarement, atteinte du rectum 	<ul style="list-style-type: none"> • Fistules • Abcès de la paroi intestinale • Atteinte anale et péri rectale • Selles sanguinolentes • Perforation intestinale • Récidive après résection intestinale
Endoscopiques	<ul style="list-style-type: none"> • Ulcères superficiels irréguliers, transverses sans distribution segmentaire prédominante • Pseudo polypes • Caecum > iléon • Atteinte de la valve iléo-caecale (béance) 	<ul style="list-style-type: none"> • Peut mimer les modifications rencontrées dans la TB • Caractéristiques moins fréquentes dans la TB intestinale (favorisant ainsi le diagnostic de MC): <ul style="list-style-type: none"> — Ulcération longitudinale — Aspect de pavé — Ulcération aphthoïde — Iléon > caecum — Valve iléo-caecale peut être sténosée ou ulcérée
Histopathologiques	<ul style="list-style-type: none"> • Gros granulomes, denses, confluents • Granulomes sous muqueux • Nécrose caséuse et sténose de la sous-muqueuse • Modifications caséuses de la paroi intestinale et dans les ganglions lymphatiques mésentériques • Bacilles acido-résistants positifs • Inflammation sous muqueuse disproportionnée • Ulcères bordés d'agrégats d'histocytes épithélioïdes 	<ul style="list-style-type: none"> • Granulomes non caséux/nécrose peut être retrouvée dans ≤50% des cas
Examens spécifiques	<ul style="list-style-type: none"> • Détection de séquence DNA spécifique de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> • Culture pour TB • Test cutané Tuberculin PPD skin test (Mantoux) • Détermination du taux sérique anti-PPD • Test de détection de la production de IFN-gamma • RX thorax pour TB pulmonaire • ASCA et p-ANCA n'ont aucune valeur pour distinguer TB et MC • ASCA peut être utile pour le diagnostic différentiel de TB et MC [22] 	

Caractéristiques	TB	MC
Imagerie coupe transversale (CT, IRM)	<ul style="list-style-type: none"> • Caecum > iléon • Epaissement asymétrique • Ascite • Petits ganglions péri-caecaux • Ganglions mésentériques >1 cm avec calcification et atténuation centrale • Mésentère adipeux inhabituel 	<ul style="list-style-type: none"> • Iléon > caecum • Epaissement symétrique • Mésentère épaissi • Ganglions mésentériques de 3–8 mm • Faisceaux vasculaires mésentériques dilatés (images de dents)

ASCA, anticorps anti-*Saccharomyces cerevisiae*; MC, maladie de Crohn; VIC, valvule iléocaecale; IFN, interféron; p-ANCA, anticorps anticytoplasme des polynucléaires ; PPD, « purified protein derivative »; TB, tuberculose.

6 Traitement des MICI

6.1 Introduction

Il est impératif de fournir au patient des explications sur la maladie et de lui fournir une information individuelle. Une participation active du patient dans la prise de décision est à encourager.

La prise en charge des MICI requiert souvent, pour contrôler la maladie, un traitement à long terme avec une combinaison de médicaments. Les médecins devraient être au courant des possibles interactions et des effets secondaires des médicaments. Une intervention chirurgicale s'avère souvent nécessaire et une collaboration étroite entre chirurgien et médecin est nécessaire afin d'optimiser le traitement du patient.

La prise en charge des MICI devrait se baser sur:

- CU vs. MC (ceci est cependant d'une importance moindre au début de la prise en charge)
- Localisation de l'atteinte et son phénotype
- Sévérité
- Comorbidités et complications
- Réponse symptomatique individuelle
- Tolérance à la prise en charge médicale
- Accès du patient aux possibilités diagnostiques et thérapeutiques
- Evolution antérieure de la maladie et sa durée, ainsi que le nombre de rechutes sur une période d'une année

Les objectifs du traitement sont:

- D'améliorer et de conserver le bien-être général du patient (avec optimisation de la qualité de vie subjective)
- De traiter la maladie aiguë:
 - En éliminant les symptômes et en réduisant au minimum les effets secondaires et les effets négatifs à long terme
 - En réduisant l'inflammation intestinale et en obtenant, si possible, une guérison de la muqueuse
- De maintenir des rémissions sans utilisation de stéroïdes (en diminuant la fréquence et la sévérité des rechutes et la dépendance aux stéroïdes)
- De prévenir les complications, les hospitalisations et le recours à la chirurgie
- De maintenir un bon état nutritionnel

Régime et style de vie:

- L'impact du régime alimentaire sur l'activité inflammation de la CU et de la MC est mal connu, mais des modifications diététiques peuvent contribuer à une diminution de la symptomatologie:
 - Il est souhaitable de diminuer l'apport en fibres alimentaires pendant les poussées de la maladie. La prise de produits laitiers peut être maintenue sauf en cas d'intolérance.
 - Un régime pauvre en résidus peut aider à diminuer la fréquence des selles.
 - Un régime riche en résidus peut être indiqué dans la proctite ulcéreuse (affection limitée au rectum où la constipation, plus que la diarrhée, est un problème).
 - Il n'existe que peu de données suggérant qu'une réduction des oligosaccharides, des disaccharides et des monosaccharides fermentables et les polyols (FODMAP) diminue les symptômes dans les MICI [36].
- Des modifications diététiques et dans le style de vie peuvent conduire à une diminution de l'inflammation dans la MC:
 - Un régime liquidien, une diète élémentaire ou le jeûne peuvent contribuer à diminuer les symptômes obstructifs. Une alimentation uniquement entérale peut calmer les symptômes de la maladie inflammatoire, en particulier chez les enfants; son mode d'action sur la réduction de l'inflammation n'est cependant pas connu, car des rechutes après arrêt d'une alimentation entérale sont fréquentes en l'absence d'une autre intervention. L'alimentation entérale pourrait avoir une action sur le microbiome qui reviendrait à son état de base après l'arrêt de l'alimentation entérale et le retour à une alimentation normale.
 - Une alimentation entérale devrait être considérée comme une alternative à la prise de stéroïdes afin d'induire une rémission dans la MC chez les enfants, chez qui il existe des préoccupations liées à la croissance [37] ou quand une immunosuppression n'est pas appropriée — par exemple, dans le cadre d'une septicémie mal contrôlée.
 - Cesser de fumer est bénéfique aux patients souffrant de MC quant à l'évolution de leur maladie et peut également être bénéfiques d'un point de vue santé générale aux patients souffrant de CU (un arrêt de la fumée peut provoquer des poussées de CU).
- Les fibres alimentaires peuvent potentiellement être bénéfiques dans le traitement des MICI. Il existe des preuves restreintes et fragiles quant à l'efficacité de l'ispaghule dans le maintien de la rémission dans la CU ainsi que de l'orge germée dans la CU active [38].
- Une diminution et une meilleure gestion du stress peuvent conduire à une amélioration des symptômes ou à une meilleure gestion de la maladie par les patients. Un soutien par un psychologue/psychiatre peut être utile et il est impératif de prêter attention à une comorbidité psychiatrique.

6.2 Traitements pharmacologiques des MICIO

Aminosalicylés — anti-inflammatoires

- Comprennent:
 - Acide 5-aminosalicylique (5-ASA), mésalazine (aux Etats-Unis : Mesalamine).
 - Médicaments disponibles aux Etats-Unis et en Europe de l'Ouest pour la prise orale: sulfasalazine, mésalamine, olsalazine, mesalazine, balsalazide (en comprimés, granules ou préparation multi matrix avec libération du médicament à travers l'ensemble du côlon); et par voie rectale : mésalamine (sous forme de lavements, de mousse) ou de suppositoires.
- Sont utiles pour traiter les poussées de colite et pour maintenir la rémission.
- 5-ASA pour le traitement de la CU pendant la rémission:
 - 5-ASA sous forme orale ou rectale.
 - Traitement combiné de 5-ASA par voie orale et topique. Les 5-ASA combinés, par voie orale et topique (mésalamine et sulfasalazine) sont plus bénéfiques que 5-ASA sous forme orale seule pour maintenir la rémission d'une CU légèrement ou modérément active [39].
 - 5-ASA par voie rectale est supérieur aux stéroïdes par voie rectale.
 - Un traitement intermittent de 5-ASA topique est supérieur à un traitement de 5-ASA par voie orale pour prévenir la rechute d'une CU en période calme [39] chez les patients souffrant d'une proctosigmoïdite.
- Il n'existe actuellement que peu de données sur l'utilisation des 5-ASA pour traiter la MC:
 - Chez les patients avec une MC iléo-caecale légère ou du côlon droit qui montrent une diminution de leur état ou qui ne supportent pas les stéroïdes ou chez qui les stéroïdes sont contre-indiqués, la prise de 5-ASA devrait être envisagée comme traitement de la présentation initiale de la maladie ou pour une rechute unique de l'inflammation sur une période de 12 mois [37].
 - Ne pas instaurer un traitement de 5-ASA pour une MC modérée à sévère ou pour une exacerbation ou pour une maladie du grêle étendue ou pour une maladie qui présente des complications par pénétration ou de nature fibrosténotique [37].
- Dans la MC, la sulfasalazine et la mésalazine/mésalamine sont présumées être efficaces dans les atteintes coliques. Ceci n'a cependant pas fait objet d'une étude spécifique.
- Les patients sous traitement de sulfasalazine devraient recevoir de l'acide folique.
- Il est important d'utiliser des doses adéquates: 2.0–4.8 g/jour pour la maladie active, ≥ 2 g/jour comme traitement d'entretien. Les données concernant un effet dose-réponse pour une dose de 5-ASA supérieure à 2 g/jour ne sont pas très fiables.

Corticostéroïdes

- Suppriment généralement efficacement l'inflammation et produisent un soulagement rapide des symptômes [40].
- Les stéroïdes induisent la rémission chez les patients lors d'une présentation initiale ou d'une exacerbation inflammatoire unique de la MC dans une période de 12 mois [37].
- Ne jouent pas de rôle dans le maintien de la rémission.

- Les effets secondaires en limitent l'utilisation à long terme.
- La prise simultanée de calcium et de vitamine D est recommandée, ainsi que des mesures de la glycémie et de la tension artérielle.
- Chez les patients avec une MC iléale, iléo-caecale ou du côlon droit qui montrent une diminution de leur état ou qui ne supportent pas les stéroïdes ou chez qui les stéroïdes sont contre-indiqués, la prise de budésonide devrait être considérée comme traitement de la présentation initiale de la maladie ou pour une rechute unique de l'inflammation sur une période de 12 mois [37].
- Le budésonide comporte moins d'effets secondaires que les stéroïdes conventionnels [37].
- Ne pas utiliser le budésonide pour une MC sévère ou lors d'une exacerbation [37].
- La voie d'administration dépend de la localisation et de la sévérité de la maladie:
 - Intraveineuse (méthylprednisolone, hydrocortisone).
 - Orale (prednisone, prednisolone, budésonide, dexaméthasone).
 - Rectale (lavement, mousse, suppositoire).

Immunomodulateurs — thiopurines

- Les thiopurines ne sont pas plus efficaces qu'un placebo pour induire une rémission de MC ou CU [41]; elles sont efficaces dans le maintien d'une rémission induite par des stéroïdes [41].
- Ne pas utiliser l'azathioprine ou la mercaptopurine pour la MC ou pour la CU s'il existe une insuffisance lors d'une mesure de l'activité de la thiopurine méthyl transférase (TPMT). A utiliser à une dose moindre si l'activité de la TPMT est inférieure à la normale [37,42].
- S'il n'est pas possible de mesurer la TPMT, on devrait augmenter la dose de thiopurine de 50 mg à la fois jusqu'à la dose totale, tout en surveillant la formule sanguine. Les asiatiques paraissent avoir besoin d'une dose moindre de thiopurine pour atteindre l'efficacité et la prise de la dose entière est souvent limitée par la survenue d'une cytopénie.
- L'adjonction d'azathioprine ou de mercaptopurine aux stéroïdes conventionnels ou au budésonide devrait être envisagée afin d'induire une rémission de la MC si deux exacerbations inflammatoires ou plus se produisent dans une période de 12 mois ou si la dose de stéroïdes ne peut pas être diminuée par paliers puis arrêtée [37] ; elle peut également entrer en ligne de compte s'il existe des indicateurs parlant pour un résultat défavorable même au moment du diagnostic (âge < 40, prise de stéroïdes pour un épisode initial, atteinte péri-anale, tabagisme, tendances aux perforations).
- Les thiopurines sont associées à un taux bas d'infection sévère [41], mais une surveillance de plus près devrait s'effectuer chez les personnes âgées [43].
- La prise de thiopurines augmente le risque de développer un lymphome, même si l'étendue de l'augmentation du risque fait encore débat [41]. Leur utilisation est également associée à un risque accru de développer un cancer de la peau pas de type mélanome.
- Les thiopurines sont associées à un syndrome d'activation des macrophages (macrophage activation syndrome (MAS)), très probablement par une réactivation virale par inhibition des cellules tueuses naturelles et par des cellules T cytotoxiques [44].

- Il convient d'instaurer une surveillance pour détecter une neutropénie chez les patients sous traitement d'azathioprine ou de la mercaptopurine [37], même si le taux d'enzymes TPMT est normal [43].
- L'azathioprine peut bien être utilisé dans des pays à faibles ressources chez les patients avec la MC et la CU car il est peu coûteux, facilement à disposition et qu'il paraît être sans danger lors de son utilisation. Le 5-ASA est souvent hors de portée des patients financièrement et ceux-ci utiliseront les stéroïdes avec par conséquent des complications sévères; l'azathioprine serait à préférer aux stéroïdes.
- Les tests pour mesurer les métabolites de la thiopurine ne sont que rarement à disposition dans beaucoup de pays, mais s'ils sont à disposition ils peuvent être utiles afin d'expliquer une absence de réponse au traitement.

Immunomodulateurs — inhibiteurs de la calcineurine

- Cyclosporine A (CSA) ou tacrolimus pour la CU et tacrolimus pour la MC.
- Le taux de tacrolimus devrait être mesuré et il faut viser un taux de 10–15 ng/L [45].
- L'utilisation de la CSA se limite à la colite sévère aiguë réfractaire aux stéroïdes.

Les inhibiteurs de la calcineurine sont à réserver à des situations particulières :

- L'utilisation de la CSA se limite presque exclusivement à la colite aiguë sévère.
- L'utilisation de tacrolimus se limite à la CU ou la MC quand tous les autres traitements reconnus ont échoué.
- Un traitement par les inhibiteurs de la calcineurine doit être interrompu dans les six mois pour limiter la néphrotoxicité ; dans ce cas, d'autres immunosuppresseurs tels l'azathioprine (AZA), la 6-mercaptopurine (6-MP) ou la méthotrexate (MTX) devront être instaurés si un traitement de ciclosporine est envisagé.
- Le taux de colectomie est élevé 12 mois après instauration d'un traitement de ciclosporine.
- Après un traitement i.v. de ciclosporine, il est recommandé de passer à un traitement per os dès qu'une réponse clinique a été observée et d'ajouter le 6-MP, l'AZA ou le MTX.

Immunomodulateurs — méthotrexate (MTX) dans la MC

- La méthotrexate est plus efficace qu'un placebo pour l'induction d'une rémission de la MC [41] et pour le maintien d'une rémission obtenue par l'utilisation de stéroïdes [41,46].
- L'adjonction de méthotrexate aux stéroïdes conventionnels ou au budésonide devrait être considérée afin d'induire une rémission de la MC chez les patients qui tolèrent mal l'azathioprine ou la mercaptopurine, ou chez lesquels l'activité TPMT est déficiente, si deux poussées inflammatoires ou plus se produisent dans une période de 12 mois ou si la dose de stéroïdes ne peut pas être diminuée par paliers [37].
- Le méthotrexate devrait être envisagé uniquement dans le but de maintenir la rémission de la MC chez les patients chez qui le méthotrexate a été nécessaire afin d'induire la rémission ou qui ne tolèrent pas l'azathioprine ou la mercaptopurine ou en présence de contre-indications à un tel traitement [37] — le méthotrexate ne devrait pas être utilisé chez les jeunes femmes en raison de problèmes lors de grossesse.

- Le méthotrexate représente une bonne option de traitement associé si un traitement par un agent anti-TNF est instauré. Il ne comporte pas d'avantage par rapport au placebo pour l'induction et le maintien d'une rémission chez les patients avec une MC qui ont reçu des stéroïdes à haute dose ainsi qu'un traitement d'induction et de maintien de la rémission sur une année [47]. L'adjonction de méthotrexate à un traitement d'anti-TNF peut diminuer la formation d'anticorps anti-TNF et cela est susceptible d'augmenter les chances de réponse soutenue aux anti-TNF. La probabilité d'une augmentation du risque de développer un lymphome sous méthotrexate en traitement seul ou combiné est moins élevée qu'avec les thiopurines. Le risque est estimé être faible [41].
- Une administration concomitante d'acide folique est recommandée.
- L'hépto-toxicité lors d'un traitement des MICI par le méthotrexate peut typiquement être qualifiée de minime et réversible à l'arrêt du traitement. Une surveillance pour hépto-toxicité devrait être instaurée en début de traitement avec le méthotrexate ainsi que pendant le traitement [48].
- L'utilisation du méthotrexate chez les patients avec une CU fait toujours débat. L'étude récente METEOR [49] en France tend à suggérer qu'il n'y a pas de bénéfice mais la population étudiée composée de patients avec une maladie peu active et quelques résultats suggèrent un effet positif. Ainsi le méthotrexate pourrait représenter une option peu coûteuse lorsqu'il n'y a que peu ou pas d'autres options.

Immunomodulateurs: usages

- Pour réduire ou supprimer la dépendance aux stéroïdes dans les MICI.
- Chez quelques patients sélectionnés avec MICI lorsque les 5-ASAs et les stéroïdes se sont révélés inefficaces ou seulement partiellement efficaces.
- Pour maintenir la rémission dans la MC et dans la CU après échec d'un traitement avec 5-ASAs.
- Comme traitement primaire des fistules.
- Comme traitement alternatif lors d'une rechute de la MC après traitement de stéroïdes.
- En cas de dépendance aux stéroïdes pour maintenir la rémission et supprimer les stéroïdes.
- Les thiopurines ou le méthotrexate peuvent être utilisés en même temps qu'un traitement par des agents biologiques afin de renforcer l'efficacité et de réduire l'éventualité du développement d'anticorps.

Immunomodulateurs — notes importantes

- Ne pas utiliser l'azathioprine, la mercaptopurine ou le méthotrexate en monothérapie pour induire la rémission de la MC ou de la CU [37].
- La réponse aux thiopurines et au MTX est assez lente ; il faut environ 3 semaines pour atteindre l'homéostasie sanguine et le dosage peut ainsi être accéléré sous surveillance adéquate. Les thiopurines ne conviennent pas pour le traitement des poussées aiguës. La réponse est rapide (< 1 semaine) avec la cyclosporine (CSA). La CSA peut être efficace dans la CU aiguë sévère.
- Avant d'instaurer un traitement par AZA ou 6-MP, une mesure de l'activité de la thiopurine méthyl transférase (TPMT) (phénotype) peut être utile pour déterminer les doses à utiliser. Si les taux de TPMT sont très bas les risques sont trop grands

et ces médicaments ne doivent pas être utilisés. Lorsque ce test n'est pas à disposition, il faut effectuer une FSC à 2 semaines, 4 semaines et tous les 3 mois par la suite. Même si le test est à disposition, une FSC tous les 3 mois est cependant indiquée.

Inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF)

- Peuvent représenter le traitement de première ligne chez les patients avec une maladie très agressive et chez ceux avec une MC péri-anale.
- Infliximab, adalimumab et certolizumab ont été acceptés par la FDA (Food and Drug Administration) aux Etats-Unis pour le traitement d'une MC modérée à sévère lorsqu'une aucune réponse suffisante n'est observée avec les traitements standards. Infliximab et adalimumab ont également été acceptés au Canada et en Europe.
- Infliximab et adalimumab montrent une meilleure réponse clinique, un meilleur degré de rémission et de guérison de la muqueuse qu'un placebo, sans augmentation des effets secondaires négatifs [41,50].
- Infliximab, adalimumab et certolizumab sont efficaces pour le maintien de la rémission de la MC induite par la prise d'agents anti-TNF [41].
- L'infliximab (IFX) s'utilise comme traitement de secours dans la CU sévère réfractaire aux stéroïdes.
- La durée de l'effet d'une perfusion d'infliximab est d'à peu près 8 semaines; une administration du médicament à intervalles réguliers entraîne un meilleur taux de rémission qu'un traitement épisodique. En cas de réponse sub-optimale, la dose peut être augmentée de 5 mg/kg à 10 mg/kg ou bien l'intervalle entre les doses peut être raccourci. D'autres modifications du dosage peuvent être adaptées selon les taux sanguins du médicament. L'adalimumab et le certolizumab sont administrés par voie sous cutanée toutes les 2 et 4 semaines respectivement. Pour l'adalimumab, on peut augmenter la fréquence des injections à une injection par semaine en cas de réponse sous optimale.
- La valeur d'un traitement combiné avec une thiopurine a été confirmée par les études SONIC et SUCCESS pour la MC et la CU. La valeur d'un traitement concomitant avec MTX n'a pas été prouvée, bien que sa prise est connue pour provoquer une réduction d'immunogénicité en prise concomitante avec l'infliximab chez les patients avec l'arthrite rhumatoïde. Dans les services à faibles ressources, un traitement d'entretien à intervalles réguliers demeure un rêve et un traitement épisodique représente actuellement la seule possibilité (avec le risque inhérent d'apparition d'anticorps); voir ci-dessous.
- L'administration concomitante d'agents immunomodulateurs diminue le risque d'apparition d'anticorps à l'infliximab ainsi que le risque de réactions aux infusions [51]. Celle-ci peut s'avérer utile quand administrée en combinaison avec d'autres agents anti-TNF, mais ceci n'a pas été formellement étudié — il existe cependant une inquiétude en ce qui concerne l'utilisation d'un traitement combiné (thiopurines + anti-TNF) chez les jeunes hommes, en raison d'un risque accru de développer un lymphome hépatosplénique à cellules T [52].
- L'infliximab est le seul traitement qui a fait ses preuves dans le traitement des fistules, selon des études randomisées, contrôlées et possédant une puissance suffisante. L'adalimumab est également utile pour traiter les fistules, mais les données actuellement à disposition viennent de sous-groupes dans des études sur

la MC qui n'ont pas été spécifiquement conçues pour l'évaluation de la réponse dans les fistules.

- Un traitement d'infliximab permet de diminuer les taux d'hospitalisations et d'interventions chirurgicales chez les patients avec la MC et de réduire ainsi les coûts associés à la MC de manière significative [53].
- Il n'existe qu'une très faible augmentation des tumeurs malignes chez les patients sous anti-TNF [54].
- Le risque de développement d'un lymphome est très faible, mais demeure une source d'inquiétude. Le risque de développer d'autres cancers peut être augmenté [41], en particulier les cancers de la peau autres que les mélanomes et possiblement également les mélanomes.
- Le traitement des MICI avec l'infliximab, l'adalimumab, le certolizumab et le golimumab augmente de façon significative le risque de développer des infections opportunistes en comparaison avec le placebo [55].
- Le risque de développer des infections, mineures ou sérieuses, demeure préoccupant. Les agents anti-TNF sont associés à un taux bas d'infections sérieuses, mais ils sont associés avec des infections opportunistes, telles *Mycobacterium tuberculosis*, l'histoplasmose, la coccidiomycose et la listériose [41]. Le risque de réactivation d'une TB latente et d'une hépatite B est augmenté, ces maladies étant endémiques dans plusieurs parties du monde en voie de développement.
- Si un traitement échoue ou si le patient ne supporte plus un anti-TNF, un autre anti-TNF peut s'avérer efficace [56].
- Le golimumab a été approuvé de façon réglementaire en 2013 pour le traitement d'une CU modérée à sévère. Il n'existe aucune augmentation du taux d'effets indésirables par rapport au placebo [50].
- L'infliximab, l'adalimumab, le golimumab et le certolizumab permettent tous d'obtenir une réponse clinique soutenue dans les MICI. Aucun de ces agents n'a été prouvé être supérieur aux autres, mais les données à disposition sont plus robustes pour l'infliximab, en particulier pour la CU [57,58].
- Chez les patients sous traitement d'infliximab, les anticorps anti-infliximab augmentent de 2–6 fois le risque de réactions lors des infusions [51,55].
- Une surveillance à but thérapeutique (avec mesure des taux de médicament dans le sang et également des taux d'anticorps contre le médicament) est plus répandue pour l'infliximab que pour les autres anti-TNF. Elle peut être utile afin de déterminer la cause d'une perte de réponse secondaire.
- La question de savoir si l'utilisation préopératoire d'anti-TNF augmente le risque chirurgical ou le taux de complications post-opératoire est débattue. Dans l'ensemble, ceci ne paraît pas être une question importante et l'utilisation d'anti-TNFs en période préopératoire ne devrait pas constituer un obstacle à une intervention chirurgicale si celle-ci est considérée comme nécessaire.

Antagonistes des molécules d'adhésion

- Le vedolizumab, un anticorps monoclonal qui se lie spécifiquement à l'intégrine alpha 4-beta 7, a récemment été approuvé pour le traitement de la CU et la MC. Il est efficace pour l'induction et le maintien de la rémission. Il n'a que très peu d'effets secondaires et n'est pas connu pour avoir un risque quelconque de provoquer une lésion maligne.

Antibiotiques

- Le métronidazole et la ciprofloxacine sont les antibiotiques les plus utilisés dans le traitement de la MC.
- Les antibiotiques sont utilisées pour traiter les complications de la MC (maladie péri-anale, fistules, masse inflammatoire, prolifération bactérienne dans le cadre de sténoses intestinales).
- Il n'existe aucune étude randomisée contrôlée qui démontre l'efficacité du métronidazole et/ou de la ciprofloxacine dans le traitement des fistules péri-anales, mais ces médicaments représentent typiquement un traitement de première ligne.
- Il existe un risque accru de développer une affection à *Clostridium difficile* et une recherche de *C. difficile* et d'autres pathogènes devrait être effectuée chez les patients présentant un épisode de diarrhée aiguë.
- Il n'existe pas de données qui montrent qu'un traitement d'antibiotiques est efficace dans la CU, mais ceux-ci sont utilisés dans la colite fulminante.

Probiotiques

- Des modifications de la flore intestinale peuvent être à l'origine ou aggraver une MICI.
- Beaucoup de patients utilisent les probiotiques, mais il n'existe pas de preuves qu'ils sont efficaces dans la CU ou la MC. Le VSL#3, un produit combinant 8 probiotiques, permet d'induire et de maintenir une rémission de la CU [59], et peut être aussi efficace que le 5-ASA. Un tel bénéfice n'a cependant pas été démontré pour la MC [60].
- Il existe quelques études qui suggèrent qu'*Escherichia coli* Nissle 1917 n'est pas moins bon que le 5-ASA à faible dose, mais le taux de réponse dans ces études était bas. Le VSL#3 a été montré efficace pour diminuer les poussées de pouchite (inflammation de la poche iléo-anale dans la CU) dans deux études italiennes et dans une étude venant d'Italie et du Royaume-Uni.

Traitements expérimentaux (exemples)

- Dans la CU: molécules anti-adhésion, anti-cytokines, anti-kinases, anti-protéines inflammatoires.
- Dans la MC: molécules anti-adhésion, anti-cytokines et marqueurs des cellules T, anti-kinases, cellules souches mésenchymales.
- Oligonucléotides anti sens/inhibiteurs du facteur de croissance transformant bêta (TGF- β).

Traitements symptomatiques et suppléments

- Anti-diarrhéiques tels le loperamide (Imodium) si la colite n'est pas fulminante ; choléstyramine si le patient a subi une résection iléale.
- Analgésiques tels le paracétamol, voire codéine si le paracétamol ne suffit pas. Il faut cependant éviter les narcotiques vu que ceux-ci sont associés à une mortalité augmentée chez les patients avec les MICI [61].
- Suppléments nutritionnels pour les patients souffrant de malnutrition ou pendant les périodes d'alimentation orale déficiente.
- Apport de vitamine B₁₂ en cas de carence.

- Suppléments en vitamine D si l'endroit où vit le patient ne permet pas une exposition au soleil pendant une bonne partie de l'année — ainsi que chez les patients sous thiopurines et qui utilisent des agents écran solaire.
- Suppléments de vitamine D et de calcium de routine chez les patients traités par les stéroïdes.
- Suppléments multivitaminés de routine pour tous les patients.
- En présence d'une anémie ferriprive chronique, on administrera le fer par voie parentérale (soit sous forme d'injections intramusculaires hebdomadaires ou sous forme intraveineuse) si la prise orale de fer n'est pas tolérée.

Différents formes de la maladie et traitements médicamenteux

Tableau 6 Synthèse des différents formes de la maladie et du traitement médicamenteux

	CU distale	CU étendue	MC
Légère	5-ASA par voie rectale ou per os Corticostéroïdes par voie rectale	5-ASA topique et per os	Pour atteinte colique seule : sulfasalazine ou autre 5-ASA Métronidazole ou ciprofloxacine pour maladie périnéale BUD pour maladie iléale et/ou côlon droit
Modérée	5-ASA par voie rectale ou per os Corticostéroïdes par voie rectale	Corticostéroïdes per os 5-ASA topique et per os AZA ou 6-MP Anti-TNF	GCS per os AZA ou 6-MP MTX Anti-TNF
Sévère	5-ASA par voie rectale et per os GCS par voie orale ou intraveineuse CS par voie rectale	Corticostéroïdes i.v. CSA i.v. ou Infliximab i.v.	Corticostéroïdes per os ou i.v. MTX s.c. ou i.m. Infliximab i.v. ou Adalimumab s.c. ou Certolizumab s.c.
Réfractaire ou dépendante aux CS	AZA ou 6-MP ou de préférence anti-TNF ou AZA/6-MP + anti-TNF combinés	AZA ou 6-MP ou anti-TNF ou de préférence AZA/6-MP + Anti-TNF combinés Vedolizumab représente une autre alternative pour maladie modérée/sévère	AZA ou 6-MP ou anti-TNF ou de préférence AZA/6-MP + Anti-TNF combinés Vedolizumab représente une autre alternative pour maladie modérée/sévère
Rémission	5-ASA per os ou par voie rectale AZA ou 6-MP per os	5-ASA per os AZA ou 6-MP per os	AZA ou 6-MP ou MTX
Péri-anale			Antibiotiques oraux AZA ou 6-MP Infliximab i.v. Adalimumab s.c.

5-ASA, 5-aminosalicylic acid; 6-MP, 6-mercaptopurine; AZA, azathioprine; BUD, budésoneide; CSA, cyclosporine A; CS, corticostéroïdes; i.m., intra-musculaire; i.v., intra-veineuse; MTX, méthotrexate; s.c., sous-cutané; TNF, tumor necrosis factor.

Note: budesonide only for mild to moderate ileal and/or proximal colon disease.

6.3 Traitement chirurgical

Les patients souffrant de MICI peuvent avoir besoins d'une hospitalisation pour une intervention chirurgicale ou pour une maladie réfractaire au traitement médicamenteux — ceci représente au moins la moitié des coûts attribuables aux MICI.

Interventions chirurgicales dans la MC

- 70–75% des patients souffrant de la MC auront besoin d'une intervention chirurgicale à un moment ou à un autre, afin de soulager les symptômes si le traitement médicamenteux a échoué ou afin de traiter les complications, mais l'incidence des interventions chirurgicales pour la MC tend actuellement à diminuer.
- Une intervention chirurgicale devrait être considérée comme une alternative à un traitement médicamenteux assez tôt dans l'évolution d'une MC limitée à l'iléon distal avec atteinte d'un segment court [37].
- La chirurgie ne guérit que rarement la MC ; les rechutes sont fréquentes après une intervention chirurgicale. La chirurgie peut cependant amener une rémission de longue durée chez certains patients souffrant de MC. L'azathioprine et le métronidazole devrait être utilisés pendant au moins 3 mois après la chirurgie car ils sont connus pour diminuer les rechutes.
- La résection iléo-caecale laparoscopique a des taux de morbidité péri-opératoire similaires ou meilleurs que ceux d'une chirurgie à ciel ouvert pour le traitement de la MC. Le temps de rétablissement est plus court après laparoscopie mais la durée de l'intervention est plus longue [62].
- Une dilatation au ballonnet peut s'avérer utile chez les patients avec une sténose unique qui est courte, droite et accessible par coloscopie [37]. Il faut s'assurer que la chirurgie abdominale est à disposition pour la gestion des complications ou tout échec de dilatation au ballonnet [37].
- Les différentes interventions comprennent:
 - Le drainage d'abcès
 - La résection segmentaire
 - La stricturoplastie qui épargne le grêle
 - La confection d'une anastomose iléo rectale ou iléocolique
 - La résection iléocolique [63]
 - Une iléostomie ou une colostomie temporaire dans le cas de fistules péri-anales sévères
 - La résection iléo-caecale laparoscopique [62]

Interventions chirurgicales dans la CU

- 25–30% des patients souffrant d'une CU pourront avoir besoin d'une intervention chirurgicale lorsque le traitement médical n'est pas totalement efficace ou en présence de dysplasies.
- Les différentes options chirurgicales comprennent:
 - La proctocolectomie totale plus iléostomie définitive.
 - La confection d'une anastomose iléo-anales avec poche iléale (IPAA).
 - La résection segmentaire peut entrer en ligne de compte chez les personnes âgées avec des néoplasmes localisés ou chez les patients avec une comorbidité importante.

Interventions chirurgicales et traitements médicamenteux

Corticostéroïdes:

- Diminuer graduellement la dose afin d'éviter les complications chirurgicales.
- Tout patient qui subit une résection iléale ou iléo-caecale avec anastomose primaire pour la MC devrait recevoir un traitement de métronidazole pendant au moins 3 mois après l'intervention.

Azathioprine:

- Pas de risque augmenté dans une situation péri-opératoire.
- La prise d'azathioprine et de mercaptopurine diminue de 40% la nécessité d'effectuer une intervention chirurgicale pour la MC. Même sous traitement par ces médicaments, environ 20% des patients avec MC ont cependant besoin d'une intervention chirurgicale 5 ans après diagnostic [64].
- L'azathioprine ou la mercaptopurine devraient être considérés pour le maintien de la rémission dans la MC après une intervention chirurgicale chez les patients avec un pronostic défavorable [37]. Il faut penser à effectuer une coloscopie 6 mois après une intervention chirurgicale afin de pouvoir renforcer le traitement selon le score de Rutgeerts [61,65].

Traitement péri opératoire d'anti-TNF avec infliximab, adalimumab ou certolizumab

- Semble comporter un risque accru de devoir procéder à une colectomie d'urgence dans la colite aiguë sévère.
- Pas de risque accru dans la MC.
- Un traitement d'infliximab avant une intervention chirurgicale augmente l'incidence des complications post opératoires précoces, en particulier d'infections, chez les patients avec une MC. Les données à ce sujet sont cependant à interpréter avec prudence [66].
- Traitement d'entretien de la MC en postopératoire avec 6-MP/AZA afin de réduire la fréquence et la sévérité des récurrences. Les données suggèrent que le métronidazole est le médicament de choix pour le traitement d'entretien — il est peu coûteux et peut être le médicament de choix dans les pays à faibles ressources (même si son efficacité est limitée par les effets secondaires tels dysgueusie et neuropathie). Par contre, les données concernant le 5-ASA manquent de solidité et ce médicament est par ailleurs plus cher, mais cependant beaucoup mieux toléré que le métronidazole.
- Il faut souligner aux patients la nécessité d'arrêter de fumer — mesure la plus efficace que peuvent prendre les patients pour diminuer le risque de récurrence de leur MC.
- Ne pas proposer le budésonide ou une alimentation entérale afin de maintenir la rémission d'une MC après une intervention chirurgicale [37].

6.4 Autres options thérapeutiques

- Les patients souffrant de MC ou de CU utilisent souvent la marijuana à des fins thérapeutiques. Même si ceci semble parfois de manière anecdotique améliorer la symptomatologie, il n'existe pas d'études contrôlées à ce sujet. Une petite étude venant d'Israël semble suggérer un certain bénéfice.
- De nombreux patients arrêtent leur traitement avec le temps et restent en rémission totale et en bonne santé pendant des périodes prolongées. Les chercheurs du Manitoba au Canada ont montré qu'après 5 ans de maladie, jusqu'à 50% de patients

n'utiliseraient plus aucun des médicaments prescrits pour leur MICI. Beaucoup d'entre eux sont en rémission et ne nécessitent aucun traitement particulier.

- L'aphérèse leucocytaire (retrait principalement de granulocytes et monocytes du sang périphérique) est un traitement sûr et efficace de la CU comparé à un traitement avec les stéroïdes. Ils existent des odds ratios (OR) de 2.23 en faveur de l'aphérèse leucocytaire quant à son efficacité et de 0.24 en faveur de l'aphérèse leucocytaire quant aux effets secondaires négatifs. Les effets secondaires négatifs les plus fréquents étaient les maux de tête et les bouffées de chaleur mais aucun des patients n'a dû arrêter le traitement [67].

7 Algorithmes pour le traitement des MICI

7.1 Algorithme 2 — traitement de la CU

Ressources limitées à disposition

1. Dans les régions endémiques et lorsque l'accès aux méthodes de diagnostic est limité, introduire un traitement antiamibien.
2. Instaurer un traitement de sulfasalazine (médicament le moins cher) pour tous les cas de colite légère à modérée et pour le maintien de la rémission. Différentes préparations de mésalazine sont à disposition : Asacol 800 mg, Lialda (Etats-Unis), and Mezavant (Europe) comprimés de 1200 mg et Pentasa sachets de 2 g. Ces doses plus élevées à prendre 1 x par jour peuvent faciliter la compliance, sans effets secondaires dus au sulfamidé.
3. Lavements de stéroïdes (en particulier sous forme de mousse qui est plus facile à retenir que les lavements liquides pour la maladie colique distale). Les lavements de stéroïdes peuvent parfois être confectionnés avec des produits localement disponibles, parfois à moindres frais.
4. Prednisone per os pour les maladies modérées à sévères (la maladie aiguë sévère nécessite des stéroïdes i.v.).
5. Lorsqu'une colite aiguë sévère ne répond pas aux stéroïdes i.v. ou si le patient souffre d'une colite chronique résistante ou dépendante des stéroïdes, il faut penser à effectuer une colectomie. Cette décision thérapeutique devrait être prise rapidement dans le cas d'une colite ulcéreuse aiguë sévère. Utiliser pour cela les critères d'Oxford ou de Suède au jour 3 d'un traitement par stéroïdes intraveineux.
6. Il faut impérativement rechercher le CMV et le *C. difficile* dans les cas réfractaires.
7. Azathioprine dans le cas d'une dépendance aux stéroïdes. Au cas où l'azathioprine n'est pas disponible ou en cas d'intolérance à l'azathioprine, envisager un traitement de méthotrexate, mais son efficacité n'est pas prouvée dans la CU.

Ressources moyennes à disposition

1. Utiliser la sulfasalazine pour les colites légères à modérées.
2. Asacol comprimés de 800 mg, Lialda/Mezavant comprimés de 1200 mg et Pentasa sachets de 2 g sont maintenant à disposition et peuvent contribuer à faciliter la compliance, sans effets secondaires dus au sulfamidé.

3. Lavements ou suppositoires de 5-ASA en cas de maladie distale. Peuvent être utilisés pour le maintien de la rémission dans les cas de maladie distale en lieu et place de 5-ASA per os. Les lavements de stéroïdes représentent également une option pour le traitement de la maladie distale, mais sont peu adaptés pour le maintien de la rémission.
4. Un traitement combiné de 5-ASA per os et par voie rectale peut s'avérer plus efficace dans la maladie distale active ou même en cas de pancolite active.
5. En cas de récurrence sous traitement de 5-ASA, envisager l'azathioprine ou 6-MP/AZA ; en cas d'échec de l'azathioprine, envisager un anti-TNF ou le vedolizumab.
6. Selon la sévérité de la maladie, les agents biologiques peuvent être utilisés si à disposition en lieu et place d'un essai thérapeutique avec un immunomodulateur en monothérapie.

Ressources importantes à disposition

1. Envisager d'utiliser la cyclosporine dans la colite aiguë sévère.
2. Envisager d'utiliser l'infliximab dans la colite aiguë sévère ou dans la colite modérément sévère dépendante ou résistante aux stéroïdes — tout comme l'adalimumab.
3. Envisager d'utiliser l'infliximab ou le vedolizumab i.v. ou Humira (adalimumab) ou golimumab s.c., chez les patients ambulatoires avec une maladie modérée à sévère.
4. Azathioprine ou 6-MP — en cas d'échec de l'azathioprine, envisager un anti-TNF ou le vedolizumab.

7.2 Algorithme 3 — traitement de la MC

Ressources limitées à disposition

1. Dans les régions endémiques ou quand il n'y a qu'un accès limité aux moyens diagnostiques, administrer un traitement antiamibien.
2. Dans les régions endémiques pour la TB, envisager un essai de traitement anti-TB pendant 2–3 mois et juger de la réponse au traitement.
3. Sulfasalazine (traitement le moins cher) pour toutes les colites légères à modérées et pour le maintien de la rémission.
4. Lavements de stéroïdes pour la maladie colique distale. Les lavements de stéroïdes peuvent parfois être confectionnés avec des produits localement disponibles, parfois à un moindre coût.
5. Essai de métronidazole pour la maladie iléocolique ou colique.
6. Prednisone per os pour la maladie modérée à sévère.
7. Envisager une intervention chirurgicale en cas d'atteinte d'un court segment de l'intestin grêle.
8. Azathioprine ou méthotrexate.

9. Métronidazole en postopératoire pendant 3 mois comme traitement d'entretien après résection iléale avec anastomose iléocolique primaire.

Ressources moyennes à disposition

1. Traiter d'abord la TB et les parasites après diagnostic.
2. Sulfasalazine pour les formes légères à modérées de MC colique.
3. La budésonide peut être utilisé pour les atteintes iléales et iléocoliques (côlon droit).
4. En l'absence de rémission après un traitement de stéroïdes ou en présence d'éléments prédictifs d'une mauvaise réponse thérapeutique, considérer un traitement d'azathioprine (ou 6-MP/AZA); en cas d'échec de l'azathioprine, envisager le méthotrexate. Considérer également d'utiliser un anti-TNF en lieu et place du AZA/6-MP ou MTX, avec optimisation de ces traitements lorsqu'ils sont utilisés en combinaison (comme cela a été prouvé pour le AZA/6-MP + infliximab).
5. Instaurer une surveillance des médicaments et des taux d'anticorps anti-TNF afin de guider le traitement, d'autant plus dans le cadre d'une perte de réponse secondaire ou en cas d'une éventuelle diminution de la dose en cas d'une rémission soutenue.

Ressources importantes à disposition

1. Un traitement d'infliximab, d'adalimumab ou de certolizumab peut être envisagé pour les maladies modérées à sévères cortico-dépendantes ou cortico-résistantes.
2. Les immunosuppresseurs tels 6-MP et AZA peuvent également être utilisés dans le traitement des fistules de la MC. Ces agents ont démontré leur efficacité pour améliorer la réponse à un traitement d'infliximab et peuvent être utiles afin de réduire l'immunogénicité en utilisation concomitante avec d'autres anti-TNF.
3. Le vedolizumab peut être envisagé en cas d'échec des anti-TNF.
4. Instaurer une surveillance à but thérapeutique pour les agents biologiques, comme mentionné ci-dessus.

7.3 Algorithme 4 — fistules péri-anales

Ressources limitées à disposition

1. Métronidazole.
2. Intervention chirurgicale en cas d'abcès.
3. Ciprofloxacine.
4. Traitement combiné de métronidazole et de ciprofloxacine. Ces antibiotiques peuvent être utilisés pour le maintien de la fermeture d'une fistule si le patient les tolère à long terme.
5. Une intervention chirurgicale devrait se discuter rapidement et si un traitement d'entretien d'antibiotiques est nécessaire.

6. Un traitement d'entretien AZA/6-MP pour le maintien de la fermeture des fistules (les taux de fermeture à long terme ne sont pas élevés).

Ressources moyennes à disposition

1. Métronidazole.
2. Intervention chirurgicale en cas d'abcès.
3. Ciprofloxacine.
4. Traitement combiné de métronidazole et de ciprofloxacine. Ces antibiotiques peuvent être utilisés pour le maintien de la fermeture d'une fistule si le patient les tolère à long terme.
5. Une intervention chirurgicale devrait se discuter rapidement et si un traitement d'entretien d'antibiotiques est nécessaire.
6. AZA/6-MP pour le maintien de la fermeture d'une fistule (les taux de fermeture à long terme ne sont pas élevés).

Ressources importantes à disposition

1. Métronidazole.
2. Intervention chirurgicale en cas d'abcès (examen sous anesthésie plus insertion d'un séton).
3. Ciprofloxacine.
4. Traitement combiné de métronidazole et de ciprofloxacine. Ces antibiotiques peuvent être utilisés pour le maintien de la fermeture d'une fistule si le patient les tolère à long terme.
5. Une intervention chirurgicale devrait se discuter rapidement et si un traitement d'entretien d'antibiotiques est nécessaire et en particulier s'il s'agit d'une fistule simple.
6. AZA/6-MP pour le maintien de la fermeture d'une fistule.
7. Infliximab.
8. Adalimumab en cas d'échec de l'infliximab ou comme alternative à l'infliximab.
9. Intervention chirurgicale pour les fistules compliquées.

8 Références

1. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012;142:46–54.e42; quiz e30.
2. Victoria CR, Sassak LY, Nunes HR de C. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of São Paulo State, Brazil. *Arq Gastroenterol* 2009;46:20–5.
3. Ng SC, Tang W, Ching JY, Wong M, Chow CM, Hui AJ, et al. Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia-Pacific Crohn's and colitis epidemiology study. *Gastroenterology* 2013;145:158–65.

4. Gearry RB, Richardson A, Frampton CMA, Collett JA, Burt MJ, Chapman BA, et al. High incidence of Crohn's disease in Canterbury, New Zealand: results of an epidemiologic study. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:936–43.
5. Wilson J, Hair C, Knight R, Catto-Smith A, Bell S, Kamm M, et al. High incidence of inflammatory bowel disease in Australia: a prospective population-based Australian incidence study. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:1550–6.
6. Asakura K, Nishiwaki Y, Inoue N, Hibi T, Watanabe M, Takebayashi T. Prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in Japan. *J Gastroenterol* 2009;44:659–65.
7. Sood A, Amre D, Midha V, Sharma S, Sood N, Thara A, et al. Low hygiene and exposure to infections may be associated with increased risk for ulcerative colitis in a North Indian population. *Ann Gastroenterol* 2014;27:219–23.
8. Pugazhendhi S, Sahu MK, Subramanian V, Pulimood A, Ramakrishna BS. Environmental factors associated with Crohn's disease in India. *Indian J Gastroenterol* 2011;30:264–9.
9. Ng SC, Leung WK, Li MK, Leung CM, Hui YT, Ng CKM, et al. Su1303: Prevalence and disease characteristics of inflammatory bowel disease (IBD) in Chinese: results from a nationwide population-based registry [abstract]. *Gastroenterology* 2015;148(4):S-467.
10. Ng SC. Emerging leadership lecture: Inflammatory bowel disease in Asia: emergence of a “Western” disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30:440–5.
11. Prideaux L, Kamm MA, De Cruz PP, Chan FKL, Ng SC. Inflammatory bowel disease in Asia: a systematic review. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:1266–80.
12. Park SJ, Kim WH, Cheon JH. Clinical characteristics and treatment of inflammatory bowel disease: a comparison of Eastern and Western perspectives. *World J Gastroenterol* 2014;20:11525–37.
13. Brant SR. Promises, delivery, and challenges of inflammatory bowel disease risk gene discovery. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:22–6.
14. Juyal G, Amre D, Midha V, Sood A, Seidman E, Thelma BK. Evidence of allelic heterogeneity for associations between the *NOD2/CARD15* gene and ulcerative colitis among North Indians. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1325–32.
15. Ng SC, Tsoi KKF, Kamm MA, Xia B, Wu J, Chan FKL, et al. Genetics of inflammatory bowel disease in Asia: systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:1164–76.
16. Israeli E, Ryan JD, Shafer LA, Bernstein CN. Younger age at diagnosis is associated with panenteric, but not more aggressive, Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:72–9.e1.
17. Castaño-Milla C, Chaparro M, Gisbert JP. Systematic review with meta-analysis: the declining risk of colorectal cancer in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:645–59.
18. Jess T, Simonsen J, Jørgensen KT, Pedersen BV, Nielsen NM, Frisch M. Decreasing risk of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease over 30 years. *Gastroenterology* 2012;143:375–81.e1; quiz e13–4.
19. Nguyen GC, Bressler B. A tale of two cohorts: are we overestimating the risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease? *Gastroenterology* 2012;143:288–90.
20. Lin JF, Chen JM, Zuo JH, Yu A, Xiao ZJ, Deng FH, et al. Meta-analysis: fecal calprotectin for assessment of inflammatory bowel disease activity. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:1407–15.
21. Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, Chowers Y, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2014;8:443–68.
22. Ng SC, Hirai HW, Tsoi KKF, Wong SH, Chan FKL, Sung JJY, et al. Systematic review with meta-analysis: accuracy of interferon-gamma releasing assay and anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibody in differentiating intestinal tuberculosis from Crohn's disease in Asians. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:1664–70.

23. Wong SH, Ip M, Tang W, Lin Z, Kee C, Hung E, et al. Performance of interferon-gamma release assay for tuberculosis screening in inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:2067–72.
24. Amarpurkar DN, Patel ND, Rane PS. Diagnosis of Crohn's disease in India where tuberculosis is widely prevalent. *World J Gastroenterol* 2008;14:741–6.
25. Bae JH, Park SH, Lee H, Lee HJ, Soh JS, Lee S, et al. Su1190: Development of a score for differential diagnosis between intestinal tuberculosis and Crohn's disease: a prospective study [abstract]. *Gastroenterology* 2015;148(4):S-432.
26. Laine L, Kaltenbach T, Barkun A, McQuaid KR, Subramanian V, Soetikno R, et al. SCENIC international consensus statement on surveillance and management of dysplasia in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc* 2015;81:489–501.e26.
27. Mohammed N, Kant P, Abid F, Rotimi O, Prasad P, Hamlin JP, et al. 446: High definition white light endoscopy (HDWLE) versus high definition with chromoendoscopy (HDCE) in the detection of dysplasia in long standing ulcerative colitis: a randomized controlled trial [abstract]. *Gastrointest Endosc* 2015;81(5):AB148.
28. Iacucci M, Gasia MF, Urbanski SJ, Parham M, Kaplan G, Panaccione R, et al. 327: A randomized comparison of high definition colonoscopy alone with high definition dye spraying and electronic virtual chromoendoscopy using iSCAN for detection of colonic dysplastic lesions during IBD surveillance colonoscopy [abstract]. *Gastroenterology* 2015;148(4):S-74.
29. Tontini GE, Vecchi M, Neurath MF, Neumann H. Advanced endoscopic imaging techniques in Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2014;8:261–9.
30. Kiesslich R, Neurath MF. Chromoendoscopy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2012;41:291–302.
31. Dong J, Wang H, Zhao J, Zhu W, Zhang L, Gong J, et al. Ultrasound as a diagnostic tool in detecting active Crohn's disease: a meta-analysis of prospective studies. *Eur Radiol* 2014;24:26–33.
32. Wu LM, Xu JR, Gu HY, Hua J, Hu J. Is magnetic resonance imaging a reliable diagnostic tool in the evaluation of active Crohn's disease in the small bowel? *J Clin Gastroenterol* 2013;47:328–38.
33. Giles E, Barclay AR, Chippington S, Wilson DC. Systematic review: MRI enterography for assessment of small bowel involvement in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:1121–31.
34. Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Cucchiara S, de Ridder L, et al. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:795–806.
35. Samaan MA, Mosli MH, Sandborn WJ, Feagan BG, D'Haens GR, Dubcenco E, et al. A systematic review of the measurement of endoscopic healing in ulcerative colitis clinical trials: recommendations and implications for future research. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:1465–71.
36. Geary RB, Irving PM, Barrett JS, Nathan DM, Shepherd SJ, Gibson PR. Reduction of dietary poorly absorbed short-chain carbohydrates (FODMAPs) improves abdominal symptoms in patients with inflammatory bowel disease—a pilot study. *J Crohns Colitis* 2009;3:8–14.
37. Mayberry JF, Lobo A, Ford AC, Thomas A. NICE clinical guideline (CG152): the management of Crohn's disease in adults, children and young people. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:195–203.
38. Wedlake L, Slack N, Andreyev HJN, Whelan K. Fiber in the treatment and maintenance of inflammatory bowel disease: a systematic review of randomized controlled trials. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:576–86.
39. Ford AC, Khan KJ, Achkar JP, Moayyedi P. Efficacy of oral vs. topical, or combined oral and topical 5-aminosalicylates, in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:167–76; author reply 177.
40. Irving PM, Geary RB, Sparrow MP, Gibson PR. Review article: appropriate use of corticosteroids in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:313–29.

41. Dassopoulos T, Sultan S, Falck-Ytter YT, Inadomi JM, Hanauer SB. American Gastroenterological Association Institute technical review on the use of thiopurines, methotrexate, and anti-TNF- α biologic drugs for the induction and maintenance of remission in inflammatory Crohn's disease. *Gastroenterology* 2013;145:1464–78.e1–5.
42. Gardiner SJ, Geary RB, Begg EJ, Zhang M, Barclay ML. Thiopurine dose in intermediate and normal metabolizers of thiopurine methyltransferase may differ three-fold. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:654–60; quiz 604.
43. Gisbert JP, Chaparro M. Systematic review with meta-analysis: inflammatory bowel disease in the elderly. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:459–77.
44. Fries W, Cottone M, Cascio A. Systematic review: macrophage activation syndrome in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:1033–45.
45. Ogata H, Matsui T, Nakamura M, Iida M, Takazoe M, Suzuki Y, et al. A randomised dose finding study of oral tacrolimus (FK506) therapy in refractory ulcerative colitis. *Gut* 2006;55:1255–62.
46. Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, Sutherland LR, Thomson AB, Williams CN, et al. Oral budesonide for active Crohn's disease. Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994;331:836–41.
47. Feagan BG, McDonald JWD, Panaccione R, Enns RA, Bernstein CN, Ponich TP, et al. Methotrexate in combination with infliximab is no more effective than infliximab alone in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2014;146:681–8.e1.
48. Valentino PL, Church PC, Shah PS, Beyene J, Griffiths AM, Feldman BM, et al. Hepatotoxicity caused by methotrexate therapy in children with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:47–59.
49. Carbonnel F, Colombel JF, Filippi J, Katsanos K, Peyrin-Biroulet L, Allez M, et al. 745 Methotrexate for corticosteroid-dependent ulcerative colitis: results of a placebo randomized controlled trial [abstract]. *Gastroenterology* 2015;148(4):S-140.
50. Danese S, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Lucenteforte E, Virgili G, Moja L, et al. Biological agents for moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014;160:704–11.
51. O'Meara S, Nanda KS, Moss AC. Antibodies to infliximab and risk of infusion reactions in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:1–6.
52. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Safety review update on reports of hepatosplenic T-Cell lymphoma in adolescents and young adults receiving tumor necrosis factor (TNF) blockers, azathioprine and/or mercaptopurine [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. Silver Spring, MD; 2011. Accessed October 24, 2015. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm250913.htm>.
53. Costa J, Magro F, Caldeira D, Alarcão J, Sousa R, Vaz-Carneiro A. Infliximab reduces hospitalizations and surgery interventions in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:2098–110.
54. Zhang D, Xiong B, Li X, Xu T, Yu M. Meta-analysis: serious adverse events in Crohn's disease patients treated with TNF-alpha inhibitors. *Hepatogastroenterology* 2013;60:1333–42.
55. Ford AC, Peyrin-Biroulet L. Opportunistic infections with anti-tumor necrosis factor- α therapy in inflammatory bowel disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1268–76.
56. Da W, Zhu J, Wang L, Lu Y. Adalimumab for Crohn's disease after infliximab treatment failure: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25:885–91.
57. Stidham RW, Lee TCH, Higgins PDR, Deshpande AR, Sussman DA, Singal AG, et al. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-tumour necrosis factor-alpha agents for the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:660–71.

58. Stidham RW, Lee TCH, Higgins PDR, Deshpande AR, Sussman DA, Singal AG, et al. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-TNF agents for the treatment of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:1349–62.
59. Sood A, Midha V, Makharia GK, Ahuja V, Singal D, Goswami P, et al. The probiotic preparation, VSL#3 induces remission in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1202–9, 1209.e1.
60. Shen J, Zuo ZX, Mao AP. Effect of probiotics on inducing remission and maintaining therapy in ulcerative colitis, Crohn's disease, and pouchitis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:21–35.
61. Leake I. IBD: Strategic management of postoperative Crohn's disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;12:64.
62. Antoniou SA, Antoniou GA, Koch OO, Pointner R, Granderath FA. Is laparoscopic ileocecal resection a safe option for Crohn's disease? Best evidence topic. *Int J Surg* 2014;12:22–5.
63. He X, Chen Z, Huang J, Lian L, Rouniyar S, Wu X, et al. Stapled side-to-side anastomosis might be better than handsewn end-to-end anastomosis in ileocolic resection for Crohn's disease: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2014;59:1544–51.
64. Chatu S, Subramanian V, Saxena S, Pollok RCG. The role of thiopurines in reducing the need for surgical resection in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014;109:23–34; quiz 35.
65. De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL, Ritchie KJ, Krejany EO, Gorelik A, et al. Crohn's disease management after intestinal resection: a randomised trial. *Lancet* 2015;385:1406–17.
66. Yang ZP, Hong L, Wu Q, Wu KC, Fan DM. Preoperative infliximab use and postoperative complications in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Surg* 2014;12:224–30.
67. Yoshino T, Nakase H, Minami N, Yamada S, Matsuura M, Yazumi S, et al. Efficacy and safety of granulocyte and monocyte adsorption apheresis for ulcerative colitis: a meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2014;46:219–26.