

ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES



**LA PLACE DU MÉTHOTREXATE DANS LA PRISE
EN CHARGE DES MALADIES INFLAMMATOIRES
CHRONIQUES INTESTINALES (MICI)**

MEMOIRE PRESENTE PAR :
Docteur BELHAJ SOULAMI OMAR
né le 22 Novembre 1984 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE
OPTION : Hépto-gastroentérologie

Sous la direction de :
Professeur EL YOUSFI MOUNIA

Mai 2014

PLAN

Résumé	2
Introduction	5
Objectif du travail	7
Matériels et méthodes	9
Résultats	14
I-Données démographique	15
1-L'âge	15
2-Le sexe.....	15
3-La couverture sociale	15
II-La répartition des patients selon le type de MICI	16
1-La répartition des patients atteints de maladie de crohn.....	17
2-La répartition des patients atteints de RCH	17
III-La répartition des patients selon l'indication du traitement	18
IV-La répartition des patients selon l'efficacité du méthotrexate.....	19
V-Le rechute selon le type de MICI.....	20
VI-La gestion des rechuteurs après l'arrêt du méthotrexate.....	20
VII- Effets secondaires	20
Discussion	21
Conclusion	33
Bibliographie	35
Annexes	44

RESUME

INTRODUCTION :

Le Méthotrexate fait partie des immunosuppresseurs utilisés dans la maladie de crohn dont l'efficacité est bien démontrée. L'efficacité dans la RCH est bien moins établie. Ce médicament est habituellement réservé aux formes les plus évolutives ou de traitement difficile de ces maladies (rechutes fréquentes, dépendance aux corticoïdes, lésions périnéales sévères). La réponse à ce médicament est assez lente et ne convient pas pour résoudre une situation urgente

OBJECTIF DU TRAVAIL :

Le but de notre travail est de déterminer les indications et l'efficacité du Méthotrexate dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) chez notre population.

MATERIELS ET METHODES :

Il s'agit d'une étude prospective menée au service d'hépto-gastroentérologie du centre hospitalo-universitaire Hassan II de Fès à partir de Mai 2011. Nous avons inclus tous les patients présentant une MICI, âgés de plus de 18ans, et présentant une corticodépendance. Nous avons ainsi exclus les malades sous Immunosuppresseurs depuis moins d'un mois.

RESULTATS :

Depuis avril 2011 jusqu'à décembre 2013, nous avons colligé 20 cas de MICI, dont 13 cas (65%) de maladie de Cohn et 7 cas (35%) de recto-colite hémorragique, tous sans profession et sans système de prise en charge des soins. L'âge moyen de ces patients était de 34ans. Une prédominance féminine avec 14 femmes (70%) et 6 hommes (30%). L'indication du traitement était la corticodépendance dans 11 cas (55%), et l'échec de l'azathioprine dans 9 cas (45%). Le Méthotrexate a été administré à dose de 25 mg/semaine par voie sous cutanée pendant 24 semaines puis à 15 mg/semaine pendant 1 mois puis 15 mg/2 semaines sans dépasser la dose cumulée de 1,5g. Une supplémentation par l'acide folique oral a été instaurée. La rémission a été obtenue à 16 et à 24 semaines chez 11 cas (55%). Une rechute est survenue chez 3 patients atteints de RCH (42% des cas de RCH dans notre étude) d'où l'arrêt et 3 patients porteurs de Cohn (23% des cas de Cohn dans notre étude). Par ailleurs, 3 malades (15%) sont perdus de vue.

CONCLUSION :

Le Méthotrexate reste une arme thérapeutique dont l'efficacité au cours de la RCH n'est encore démontrée d'où la nécessité d'études contrôlées randomisées et surtout d'essai Marocain multicentrique.

INTRODUCTION

Le Méthotrexate fait partie des immunosuppresseurs utilisés dans la maladie de crohn dont l'efficacité est bien démontrée. L'efficacité dans la RCH est bien moins établie. Ce médicament est habituellement réservé aux formes les plus évolutives ou de traitement difficile de ces maladies (rechutes fréquentes, dépendance aux corticoïdes, lésions périnéales sévères). La réponse à ce médicament est assez lente et ne convient pas pour résoudre une situation urgente

OBJECTIF DU TRAVAIL

Le but de notre travail est de déterminer les indications et l'efficacité du méthotrexate dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) chez notre population avec l'étude d'éventuels effets secondaires et les contre-indications de l'utilisation de méthotrexate chez les patients atteints des maladies inflammatoires chroniques intestinales

MATERIELS ET METHODES

Il s'agit d'une étude prospective menée au service d'hépto-gastroentérologie du centre hospitalo-universitaire Hassan II de Fès à partir de Mai 2011. =:

-Les critères d'inclusion :

- Etre âgé entre 18 et 75 ans
- RCH diagnostiquée selon les critères de Lennard-Jones (Annexe N 1) avec des lésions endoscopiques colorectales quelle qu'en soit l'étendue
- Mayo Index d'activité de la maladie ≤ 4 , avec aucun critère >1 pour la partie Clinique de ce score.
- Corticodépendance définie par au moins une tentative infructueuse d'arrêter la corticothérapie systémique au cours des 12 dernières semaines.
- Maladie active ou non mais le patient doit être traité par des corticoïdes avec une dose entre 10 et 40mg, avec amélioration clinique
- Contraception adéquate et bien suivie.

-Les critères d'exclusion:

- RCH/CROHN réfractaire aux corticoïdes
- Alcoolisme
- Grossesse et allaitement
- Contraception inefficace
- Prise d'AINS ou de cotrimoxazole
- Prise d'Anti-TNF α dans les deux mois avant inclusion
- Azathioprine, mercaptopurine, cyclosporine ou thalidomide dans 1 mois avant l'inclusion

- Modification du dosage de mesalazine dans un mois avant inclusion
- Pneumopathie Chronique
- Insuffisance rénale
- Hépatopathie
- élévation inexpliquée des transaminases, phosphatases alcalines et/ou bilirubine
- Taux de folate < normal
- Infection à HIV, HBV (sauf en cas d'AC anti HBs positifs), HCV avec sérologie qui date de moins de 3 mois.
- ATCD de tumeur maligne (y compris la leucémie, lymphome et myelodysplasie) exception faite pour les cancers cutanés baso-cellulaire
- Obésité (BMI > 30)
- Diabète, Hypersensibilité connue au méthotrexate
- Sujet non-compliant

Le méthotrexate est conditionné dans des ampoules de 25 mg, Le schéma initial sera de 25 mg par injection intramusculaire (IM) ou sous-cutanée (SC) par semaine

La leuconéutropénie, les tests hépatiques anormaux et l'intolérance digestive sont les effets secondaires les plus fréquents du méthotrexate.

Un comprimé de 5 mg d'acide folique (sera prescrit chaque semaine, de 24 heures à 48 heures après le méthotrexate), injection afin de réduire les effets secondaires

La dose de prednisone ou de prednisolone resteront inchangés au cours des premières semaines suivant l'inclusion. La dose de prednisone à l'inclusion

permettra de déterminer le nombre de semaines pendant lesquelles la dose de prednisone sera maintenu inchangé.

Cela sera déterminé selon le tableau suivant :

Le dosage de Prednisone à l'inclusion	Nombre de semaines à la dose maximale de Prednisone
40 mg	4
35mg	5
30mg	6
25mg	7
20mg	8
15mg	9
10mg	10

La dose sera ensuite réduite de 5 mg chaque semaine , jusqu'à la dose de 10 mg / j , puis la dose sera réduite de 2,5 mg par semaine jusqu'à l'arrêt. L'hydrocortisone à l'admission (30 mg / j) avant le sevrage des stéroïdes sera autorisé jusqu'à la normalisation de la fonction surrénalienne , et ne sera pas prise en compte dans l'évaluation de l'efficacité du méthotrexate . En cas de rechute après un arrêt complet des stéroïdes , de la prednisone ou de la prednisolone seront renouvelées à la dose de 20mg / j et maintenus pendant 1 semaine après la rémission clinique (définie par l'indice de la maladie Mayo Activité ≤ 2 , sans item > 1 pour la partie clinique de la partition) . Ensuite. si le patient ne répond pas à la dose de 20 mg / j , la corticothérapie systémique sera augmenté en fonction de l'appréciation de l'enquêteur . Ensuite, la dose sera réduite selon le tableau précédent :

Les critères de succès du traitement sont :

- Rémission en fonction d'un indice d'activité de Mayo inférieur à 2 avec aucun élément supérieur à 1 (Annexe 2) et
 - L'arrêt complet de la prednisone ou de la prednisolone pendant 7 jours ou plus et
 - Aucun autre immunosuppresseur entre l'inclusion et la semaine 24
 - La rémission clinique à chaque visite : La partie clinique de l'indice de Mayo et l'indice de Seo seront calculés à chaque visite, un score de Seo inférieure à 150 détermine la rémission clinique (Annexe 3)
 - La dose cumulée de stéroïdes au 16^{ème} et 24^{ème} semaine
 - Mesure de CRP à chaque visite
 - Effets secondaires
- La surveillance des patients sous méthotrexate :
- S2, S4, S8, S12, S16, S20, S24 :-Bilan biologique (NFS, Bilan hépatique, CRP), les effets secondaires, La dose de la corticothérapie, l'index de seo

RESULTATS

I-Données démographiques :

1-L'age :

L'âge des patients était entre 21 ans et 54 ans tandis que l'âge moyen des patients était de 34 ans

2-Le sexe :

Une prédominance des femmes avec 14 femmes et 6 hommes

Tableau 1 : La répartition des patients selon le sexe

Femmes	14 (70% des patients)
Hommes	6 (30% des patients)

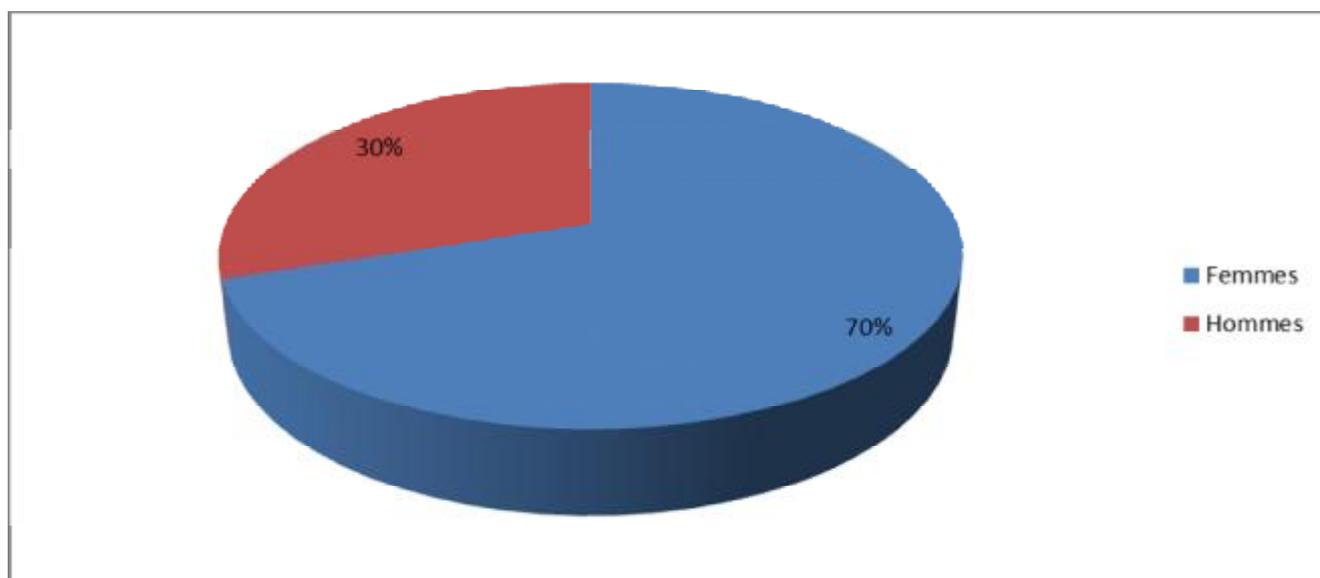


Figure 1 : La répartition des patients selon le sexe

3-La couverture sociale :

Tous les patients inclus sont sans profession et sans système de prise en charge des soins

II-La répartition des patients selon le type de MICI :

13 cas (65% des patients) sont atteints de maladie de crohn et 7 cas (35% des patients) ont une rectocolite hémorragique

Tableau 2 : La répartition des patients selon le type de maladie inflammatoire chronique intestinale

Crohn	13 cas (65% des patients)
RCH	7 cas (35% des patients)

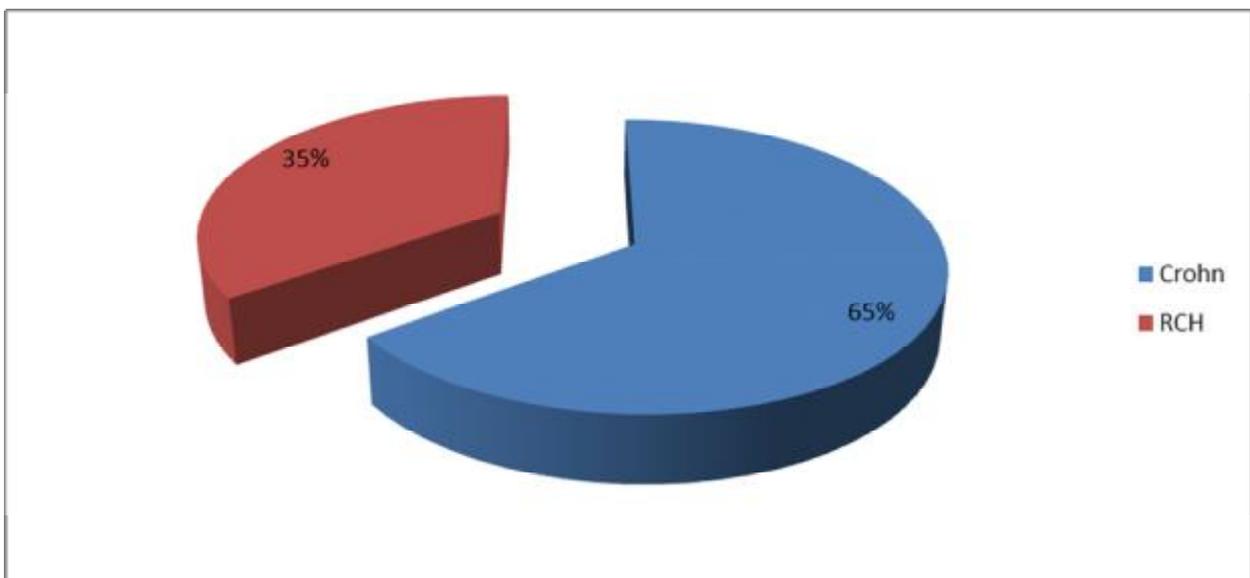


Figure 2 : La répartition des patients selon le type de maladie inflammatoire chronique intestinale

1-La répartition des patients atteints de maladie de crohn :

Sténosante	4 patients (30% des patients)
Fistulisante	3 patients (24% des patients)
Manifestations anopérinéales	2 patients (16% des patients)
Luminale	4 patients (30% des patients)

2-La répartition des patients atteints de RCH

Pancolite	6 cas (85% des patients)
Colite gauche	1 cas (15% des patients)
Rectosigmoidite	0 cas

III-La répartition des patients selon l'indication du traitement :

L'indication du traitement était la corticodépendance dans 11 cas (55% des patients) et l'échec de l'azathioprine dans 9 cas (45% des patients)

Tableau 3 : La répartition des malades selon l'indication du traitement

La corticodépendance	11(55% des patients)
L'échec de l'azathioprine	9(45% des patients)

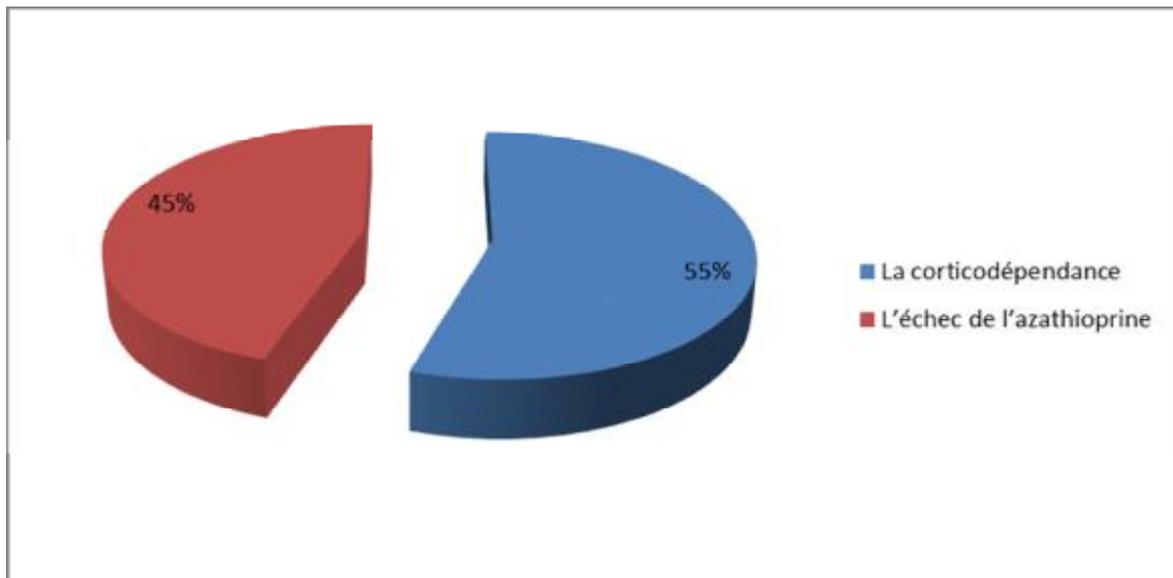


Figure 3 : La répartition des patients selon l'indication du traitement

IV-La répartition des patients selon l'efficacité du méthotrexate :

Le Méthotrexate a été administré à dose de 25 mg/semaine par voie sous cutanée pendant 24 semaines puis à 15 mg/semaine pendant 1 mois puis 15 mg/2 semaines sans dépasser la dose cumulée de 1,5g. Une supplémentation par l'acide folique oral a été instaurée

La rémission a été obtenue à 16 et à 24 semaines chez 11 cas (55%)

Une rechute est survenue chez 3 patients (42% des cas de RCH) et 3 patients atteints de crohn(23% des cas de crohn) d'où l'arrêt du traitement et 3malades sont perdus de vu (15% des patients)

Tableau 4 : La répartition des patients selon l'efficacité du méthotrexate

Rémission	11 cas (55%)
Rechute	6patients (30%)
Perdu de vu	3 patients(15%)

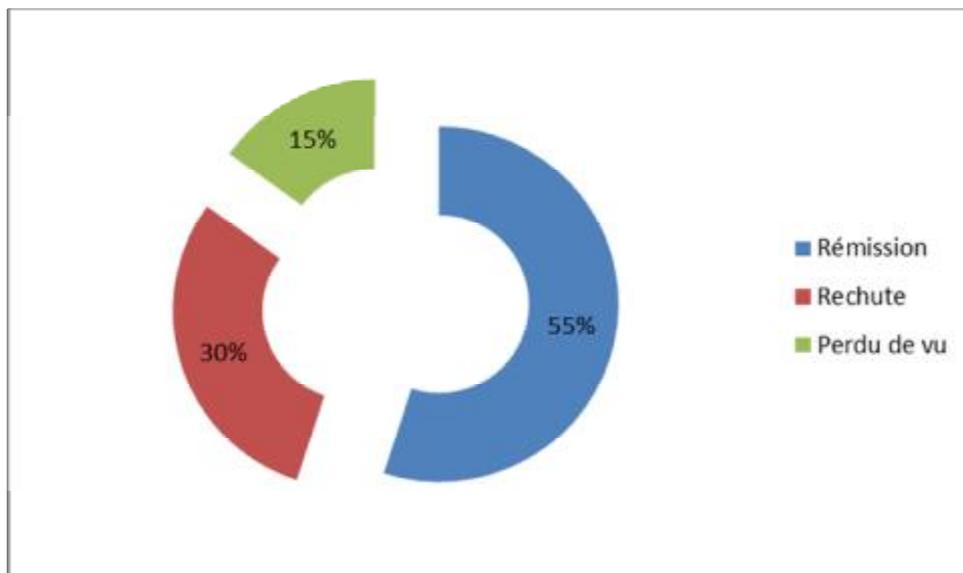


Figure 4 : La répartition des patients selon l'efficacité du méthotrexate

V-Le rechute selon le type de MICI :

Tableau 5 : Le pourcentage de rechute selon le type de MICI (Crohn/RCH)

RCH	3 Patients (42% des cas)
Crohn	3Patients(23% des cas)

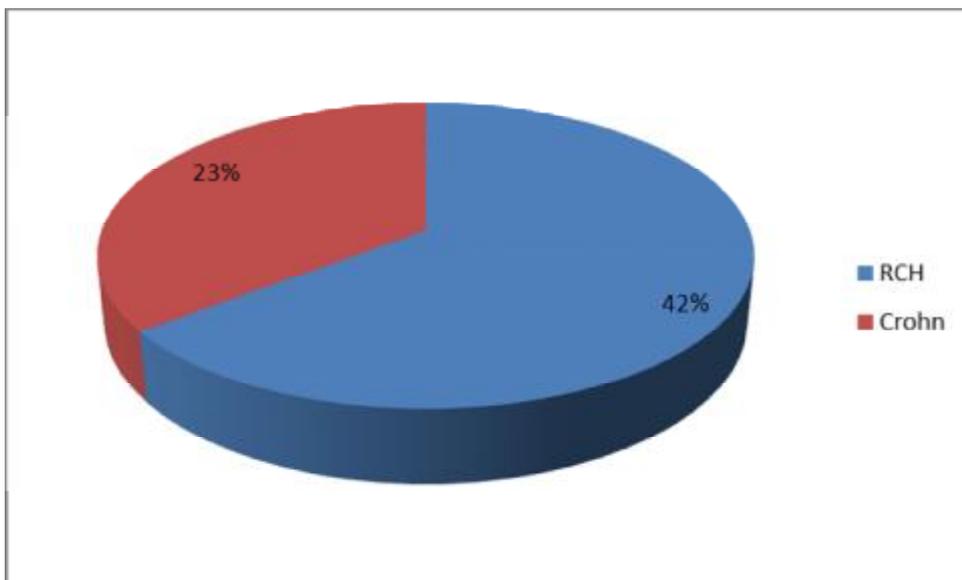


Figure 5 :Le pourcentage de rechute selon le type de MICI (Crohn/RCH)

VI-La gestion des rechuteurs après l'arrêt du méthotrexate

Chirurgie	4 patients (67% des patients)
Remicade	2 patients (33% des patients)

VII- Effets secondaires :

Durant notre suivi des 20 patients inclus dans notre étude, on n'a pas noté l'apparition d'effets secondaires du méthotrexate

DISCUSSION

Les immunosuppresseurs occupent aujourd'hui une place importante dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). D'après les premières données de l'étude CESAME, 46% des 20919 patients inclus dans la cohorte entre 2004 et 2005 avaient été traités par au moins un médicament immunosuppresseur, le chiffre étant proche de 57% dans la maladie de Crohn et de 28% dans la rectocolite hémorragique (données actualisées en décembre 2005). Les thiopurines étaient les plus utilisées, le méthotrexate n'ayant été prescrit que chez 7 et 10 % des patients. Cette situation contraste avec celle de la polyarthrite rhumatoïde, dont le traitement a beaucoup de similitudes avec celui des MICI, et au cours de laquelle le méthotrexate constitue l'immunosuppresseur de première ligne [19]. La préférence pour les thiopurines dans les MICI trouve plusieurs explications : 1) les données concernant l'efficacité de ces immunosuppresseurs sont plus nombreuses et plus anciennes et ont conduit, pour ce qui concerne l'azathioprine, à l'obtention d'une AMM dans cette indication spécifique ; 2) l'utilisation pratique des thiopurines est mieux maîtrisée par les gastroentérologues; 3) la contre-indication en cas de désir de procréation constitue un frein important dans la population plus jeune des MICI.

Le méthotrexate est converti dans la cellule en une forme polyglutamagée qui est un analogue de l'acide dihydrofolique et se comporte comme un inhibiteur compétitif de la dihydrofolate réductase. Il en résulte une diminution de la synthèse des bases puriques et pyrimidiques, de la formation des polyamines et de la transméthylation des protéines. Cet effet anti-métabolique et anti-prolifératif, utilisé pour le traitement des affections malignes, nécessite de fortes doses (1,5 à 7,5g/m²). A faible dose (5-30 mg/ semaine), les effets du méthotrexate semblent essentiellement liés à une inhibition de l'AICAR transformylase, ce qui induit une

accumulation intracellulaire d'AICAR (5-amino-imidazole4-carboxamide
Dr. BELHAJ SOULAMI Omar

ribonucleotide). Il en résulte une accumulation d'adénosine extracellulaire qui exerce des effets anti-inflammatoires sur les polynucléaires neutrophiles (inhibition de l'adhésion aux cellules épithéliales, de la production de leukotriène B₄ et de TNF α) et sur les monocytes/macrophages (inhibition de l'expression de TNF, IL-6 et IL-8, augmentation de l'IL-10 et de l'IL-1ra) [20, 21].

L'efficacité du méthotrexate a surtout été évaluée dans la maladie de Crohn où 7 essais randomisés ont été réalisés (Tableau I). L'étude la plus importante, publiée en 1995 par Feagan [22], comparait le méthotrexate par voie intramusculaire (25 mg par semaine) à un placebo (ratio 2 : 1) chez des patients ayant une maladie de Crohn active corticodépendante. Cent quarante et un patients ont été inclus dans cet essai nord-américain; ces patients avaient des symptômes depuis au moins trois mois, malgré une corticothérapie à une dose supérieure à 12,5mg/j, avec au moins une tentative d'arrêt. Au terme des 16 semaines de l'essai, 39,4% des patients traités par méthotrexate étaient en rémission sans corticoïdes versus 19,1% des patients dans le groupe placebo ($p = 0,025$). Les résultats étaient meilleurs chez les patients recevant à l'inclusion les plus fortes doses de corticoïdes. Il faut noter que 17% des patients du groupe méthotrexate ont interrompu le traitement du fait d'un effet secondaire, comparé à 2% dans le groupe placebo ($p = 0,01$). Cette étude a été complétée par un autre essai, mené par le même groupe et publié en 2000 [23], chez des patients entrés en rémission après un traitement par méthotrexate (une partie de ces patients provenait de l'essai précédent). Les patients étaient randomisés entre un groupe recevant 15 mg de méthotrexate par voie intramusculaire chaque semaine et un groupe recevant un placebo. Aucun autre traitement n'était autorisé. Après 40 semaines, 65% des patients dans le groupe méthotrexate était en rémission comparé à 39 % dans le groupe placebo ($p = 0,04$).

L'étude de Oren [24], publiée en 1997 est un essai randomisé versus placebo ou 6-mercaptopurine mené en Israël. Les patients avaient une maladie active lors de l'inclusion, et devaient avoir reçu des corticoïdes pendant au moins quatre mois au cours de l'année précédente. La posologie du méthotrexate, donné par voie orale, n'était que de 12,5 mg par semaine; ce traitement était comparé au placebo ou à la 6-mercaptopurine (50 mg par jour). Quarante-deux patients ont été inclus : après 9 mois, il n'y avait pas de différence entre les trois groupes concernant le taux de rémission (score d'Harvey Bradshaw <3) sans corticoïdes et le taux de rechute après la rémission.

L'étude de Arora[25], publiée en 1999, n'a inclus que 33 patients, actifs malgré la prise d'au moins 10 mg/j de prednisone ou inactifs avec plus de 15 mg/j. Les patients étaient randomisés entre placebo ou méthotrexate par voie orale à la posologie de 15 mg par semaine augmentée jusqu'à 22,5mg, selon la réponse clinique. Il n'y avait pas de différence significative, au terme des trois mois de l'étude, entre le groupe placebo (12 échecs/15) et le groupe méthotrexate (6/13; $p=0,14$). La puissance de cet essai est trop faible pour permettre des conclusions.

L'étude espagnole de Mate-Jimenez [26] publiée en 2000, a comparé le méthotrexate par voie orale (15 mg/semaine), à la 6-mercaptopurine (1,5mg/kg/j) et au 5-ASA (3 g/j), chez des patients ayant une maladie de Crohn ($n=38$) cortico dépendante (impossibilité de diminuer la dose à moins de 20 mg/jet CDAI>200 ou au moins deux rechutes au cours des 6 derniers mois). Les patients entrés en rémission à 30 semaines recevaient ensuite un traitement d'entretien à dose réduite (10 mg/semaine de méthotrexate et 1mg/kg/j de 6-mercaptopurine). A 30 mois, il n'y avait pas de différence significative entre le groupe méthotrexate (80% de rémission) et le groupe 6-mercaptopurine (94%) mais une différence était observée

avec le groupe 5-ASA (14% ; $p < 0,01$). A 2 ans, les taux étaient de 67 %, 53% et 0 % ($p < 0,001$ avec le 5-ASA).

Un essai pharmaco-clinique [27] a comparé deux posologies de méthotrexate administré par voie sous-cutanée et n'a pas trouvé de différence sur le plan clinique et pharmacocinétique entre les posologies de 15 et 25mg par semaine. L'effectif était cependant faible.

L'étude la plus récente est un essai italien conduit par Ardizzone [28], publié en 2003 et comparant en simple aveugle le méthotrexate (25mg/ semaine), initialement administré par voie intraveineuse (3 mois) puis donné par voie orale, à l'azathioprine (2 mg/kg/j). A l'inclusion, les patients recevaient au moins 10 mg/j de corticoïdes depuis au moins quatre mois, avec au moins une tentative d'arrêt au cours des deux derniers mois; ils étaient tous actifs. Après 3 mois 44% des patients traités par méthotrexate étaient en rémission comparée à 33% dans le groupe azathioprine (NS); après 6 mois, les taux étaient de 56% et 63% (NS).

A côté de ces études contrôlées, on trouve dans la littérature plusieurs séries rétrospectives [29-36] ou études prospectives non contrôlées [37, 38] rapportant une efficacité du méthotrexate dans la maladie de Crohn (Tableau I). Ces études indiquent un taux de rémission sans corticoïdes compris entre eux 30 et 80 % après trois à six mois, selon le critère de jugement utilisé. Chez les patients ayant atteint la rémission, on observe une diminution progressive de l'efficacité du traitement avec le temps, les taux de rémission à 2 ou 3 ans étant compris entre 20 et 50%. Ces séries indiquent que le méthotrexate peut être utilisé avec succès chez des patients réfractaires à l'azathioprine. Quelques études, incluant un faible nombre de patients [35, 36], indiquent que le méthotrexate semble efficace dans les formes fistulisantes, avec des résultats voisins de ceux observés avec les thiopurines.

Les données disponibles dans la rectocolite hémorragique sont moins nombreuses. Un essai contrôlé mené par Oren [39], comparable à celui conduit dans la maladie de Crohn (mais sans groupe recevant la 6-mercaptopurine), s'est avéré négatif avec une posologie de 12,5mg/semaine donné par voie orale. L'étude de Mate-Jimenez [26] incluait également 34 patients ayant une rectocolite hémorragique, et montre à 30 semaines un taux de rémission de 58% vs 79% pour la 6mercaptopurine (NS) et 25% pour le 5-ASA (NS), et à près de 2 ans de 14% vs 64% ($p < 0,001$) et 0% (NS). Plusieurs séries rétrospectives [30, 35, 37, 40, 42] et deux études non contrôlées [37, 38] ont été publiées. Le tableau montre les résultats obtenus.

En résumé, les données concernant l'efficacité du méthotrexate dans les MICI restent limitées et de qualité inégale. Les résultats les plus solides viennent de l'étude nord-américaine menée dans la maladie de Crohn corticodépendante, utilisant un schéma d'injections intramusculaires de 25 mg par semaine pour induire la rémission, suivie lorsque celle-ci a été obtenue d'un traitement d'entretien utilisant 15 mg par semaine. Les études comparant méthotrexate et azathioprine suggèrent une efficacité comparable. Il s'agit toutefois d'études comportant de faibles effectifs et ouvertes, et on ne peut exclure qu'une différence apparaisse dans des essais plus importants, concernant notamment un délai d'action plus court du méthotrexate (c'est ce que suggère l'expérience dans la polyarthrite rhumatoïde). Les données la rectocolite hémorragique sont insuffisantes pour conclure, les résultats négatifs pouvant être attribués à des posologies trop faibles.

Le méthotrexate est disponible sous forme injectable en ampoule à 25 mg pour IM ou SC (Méthotrexate® ,Ledertrexate®) ou en comprimés à 2,5 mg (Méthotrexate®, Novatrex®). Dans le psoriasis ou la polyarthrite rhumatoïde, les posologies considérées comme efficaces s'échelonnent entre 5 et 30 mg par

semaine. Dans les MICI, les données disponibles suggèrent que la posologie ne doit pas être inférieure à 15 mg par semaine. La biodisponibilité du produit par voie orale varie entre 40 et 100% pour des posologies comprises entre 10 et 30 mg par semaine, ce que justifie l'utilisation de cette voie d'administration dans le psoriasis et la polyarthrite. Pour la maladie de Crohn, seule l'administration par voie parentérale a démontré une efficacité. Cette voie doit donc être privilégiée en attendant de disposer de davantage d'informations. Il est possible d'utiliser la voie sous cutanée, plus confortable que la voie intramusculaire, la biodisponibilité étant équivalente [28, 43-46].

Il n'y a pas de consensus sur la posologie d'entretien optimale. En pratique, on peut proposer de réduire la posologie à 15 mg par semaine et, en cas de rechute, de ré-augmenter à 25 mg par semaine, si la tolérance le permet. Dans l'essai de Feagan [23], l'augmentation de posologie permettait en effet d'obtenir une rémission dans un cas sur deux. En ce qui concerne la voie d'administration, il est préférable, si le patient le tolère, de maintenir la voie parentérale. L'avantage de cette voie pourrait être aussi de diminuer les effets indésirables digestifs.

Quelles que soient la voie d'administration et la posologie, il est recommandé d'utiliser une administration hebdomadaire plutôt que journalière, pour réduire la toxicité.

Le méthotrexate peut être à l'origine de troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée), d'une stomatite ou d'aphtes buccaux, liés à l'effet antiprolifératif du produit [48]. Les nausées sont parfois très gênantes et peuvent être à l'origine d'une véritable aversion ressentie par les patients dans les jours qui suivent les injections. Cet effet secondaire est réduit par la prise d'acide folique à la posologie de 5 mg par semaine; la prescription comporte soit 1 mg par jour, soit plus simplement 5 mg pris le lendemain de l'injection de méthotrexate [49-51]. Il

n'est pas nécessaire de prescrire de l'acide folinique, plus coûteux. Lorsque les nausées persistent, une diminution de posologie peut être suffisante pour les faire disparaître les atténuer. L'utilisation de la voie parentérale semble également diminuer cet effet secondaire.

Le risque de cytopénie, bien que plus rare qu'avec les thiopurines, justifie une surveillance, car des accidents sévères et précoces ont été rapportés. En cas de cytopénie sévère, une perfusion d'acide folinique, dose pour dose, peut accélérer la réparation.

L'apparition d'une toux et d'une dyspnée, parfois associées à une fièvre, doit faire suspecter une pneumopathie d'hypersensibilité et justifie d'interrompre le traitement; une corticothérapie peut être nécessaire. Cet effet secondaire peut survenir très à distance du début du traitement et le patient doit être bien prévenu de ses symptômes.

La toxicité hépatique comporte de très rares accidents aigus (hépatite cytolytique, parfois sévère) et surtout une hépatopathie chronique, comportant des lésions de stéatose, parfois une fibrose, voire une cirrhose [52]. Le risque d'hépatopathie chronique a surtout été décrit lors de l'utilisation chronique de faibles doses de méthotrexate au cours du psoriasis, beaucoup plus rarement dans la polyarthrite rhumatoïde. Des lésions sévères n'ont été observées que pour une posologie cumulée supérieure à 2 g. Les risques d'hépatotoxicité sont accrus en cas de consommation excessive d'alcool, d'obésité, de diabète ou de syndrome métabolique. L'intérêt d'une biopsie hépatique systématique au-delà de la dose de 1, 5 ou 2 g est discuté; pour une posologie de 25 mg/semaine, une biopsie devrait ainsi être faite tous les 18-24 mois. Elle n'est pas recommandée dans la polyarthrite rhumatoïde en raison de l'incidence très faible de la fibrose hépatique [52], alors qu'elle reste pratiquée dans le psoriasis. Les séries publiées dans les MICI

comportant une biopsie hépatique sont peu importantes, mais les cas de fibrose hépatique ont été rares [53]. La tendance est donc actuellement de ne plus faire de biopsie systématique. L'existence d'anomalies des tests hépatiques (plus de 3xN) sur des dosages successifs doit toutefois conduire à la discuter : dans la plupart des cas, celle-ci révélera une simple stéatose. L'intérêt du fibro-test ou du fibro-scan dans cette indication a été récemment évalué [54] et ces données suggèrent que ces tests non invasifs pourraient remplacer la biopsie. L'association de la MICI à une cholangite sclérosante primitive n'est pas une contre-indication au méthotrexate mais complique la surveillance.

D'autres effets secondaires peuvent être rarement observés : sécheresse ou éruption cutanée, photosensibilisation, céphalées, vertiges, troubles neurosensoriels.

Le risque de favoriser l'éclosion d'affection maligne ne semble pas exister avec le méthotrexate, même si des cas de lymphomes ont été signalés dans d'autres maladies que les MICI. Le risque d'infection opportuniste est faible aux faibles doses.

Le méthotrexate est abortif et tératogène. Il est donc formellement contre-indiqué au cours de la grossesse. Par mesure de précaution, il est recommandé de l'interrompre au moins 3 mois avant la conception, chez l'homme comme chez la femme.

Le méthotrexate n'est pas néphrotoxique, mais a un métabolisme rénal; sa toxicité est donc accrue en cas d'insuffisance rénale, d'association au probénicidé ou aux AINS. Il ne doit pas être utilisé en association au Bactrim® qui inhibe comme le méthotrexate, la dihydrofolatereductase. L'association aux thiopurines est déconseillée du fait d'un risque de toxicité hématologique accrue; certains recommandent une période de 2 à 4 semaines après un traitement par l'un de ces

agents avant de le remplacer par l'autre. L'association à la ciclosporine est possible avec une surveillance rénale stricte. Le traitement combiné à l'infliximab ou à un anti-TNF est possible (voir ci-dessous).

Avant de débiter le méthotrexate, il faut informer le patient de ses risques et de l'importance de la surveillance (une fiche à destination des patients rédigée par le GETAID est disponible sur site). Il faut insister sur la nécessité d'une contraception et sur les conséquences en cas de grossesse accidentelle. Comme pour toute prescription d'immunosuppresseur, il est prudent de vérifier les sérologies des hépatites et du VIH. La fonction rénale, les tests hépatiques et l'hémogramme doivent être mesurés avant traitement.

Au cours du premier mois, on conseille de réaliser une numération et des tests hépatiques tous les 7-10 jours; par la suite, les contrôles sont espacés tous les mois, puis tous les deux ou trois mois. En cas d'anomalie biologique hépatique, si celles-ci sont modérées ($<3 \times N$), on peut se contenter d'une surveillance et/ou diminuer la posologie.

Le dosage sanguin du méthotrexate est possible. Dans une étude ayant comparé deux doses de méthotrexate (15 et 25mg/semaine en SC), des taux stables étaient obtenus en 6 à 12 semaines [27]. Les taux n'étaient pas différents chez les répondeurs et les non répondeurs. Cette mesure n'est donc pas effectuée en pratique.

Comme les thiopurines, le méthotrexate est un médicament à effet retardé (environ 2 mois) et ne peut donc être utilisé efficacement au cours d'une poussée sévère. Il est donc plutôt indiqué dans les formes chroniques actives, généralement corticodépendantes, pour faciliter la rémission et surtout la maintenir, dans la maladie de Crohn ou ses indications sont donc similaires à celles des

thiopurines[55, 56]. Pour les raisons indiquées en introduction, il reste réservé aux échecs de ces dernières, en cas d'absence d'efficacité ou d'intolérance.

L'utilisation du méthotrexate dans la rectocolite hémorragique n'est pas fondée, comme on l'a vu, sur des études de qualité suffisante. Ce traitement peut malgré tout être tenté lorsque l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine ont échoué, mais dans cette situation, l'infliximab devrait trouver une place préférentielle [57].

L'association du méthotrexate aux anti-TNF semble synergique dans la polyarthrite rhumatoïde; les données sont encore limitées dans les MICI. Dans un travail récent, il a été montré que, comme pour l'azathioprine, l'association du méthotrexate à l'infliximab diminuait le risque d'immunisation [57].

ÉTUDES CONCERNANT LE MÉTHOTREXATE DANS LES MALADIES INFLAMMATOIRES DE L'INTESTIN

Auteur	Type étude	N MC/RCH	Posologie hebdomadaire (mg)	Voie administration	Durée étude (mois)	Induction rémission (%)	Induction réponse (%)	Maintien rémission (%)	Effets secondaires (%)	Arrêt pour intolérance (%)	Remarque
Maladie de Crohn											
Feagan 1995 ⁴	ERC	141	25 vs p	IM	4	39 vs 19 (4mo) ^{4k}	-	-	45 vs 42	17 vs 2	
Oren 1997 ⁶	ERC	84	12,5 vs 6MP vs p	po	9	38 vs 41 vs 46 (9mo) ^{4k}	-	10 vs 38 vs 33 (9mo) ^{4k}	-	1 vs 1 vs 0	
Aron 1999 ⁷	ERC	33	15-22,5 vs p	po	12	-	-	46 vs 80 (12mo) ⁴	-	23 vs 0	
Feagan 2001 ⁵	ERC	76	15 vs p	IM	9	-	-	65 vs 39 (9mo) ^{4h}	MTX>p	1 vs 0	Effet dose
Ardizzone 2003 ¹³	ERC ⁴	54	25 vs azathioprine	IV puis po	6	44 vs 33 (3mo) ^{4k} 56 vs 63 (6mo) ^{4k}	-	-	55 vs 18	11 vs 11	
Lémann 1 996 ¹²	Série	39	25 puis 12,5	IM puis po	5,5 ^g	33 (6mo) ⁴	72% (6mo)	58% (12mo) ⁴	56	10	
Vandeputte 1999 ¹⁵	Série	20	25 puis 12,5	IM	>12	30 (6mo)	50 (6mo)	33 (12mo)	-	10	
Lémann 2000 ¹⁴	Série	41	7,5-25	IM(po)	18 ^g	-	-	71 (12mo) 52 (36mo)	49	10	Pas d'effet dose/voie IM>po
Chong 2001 ¹⁵	Série	76	20 ^g	IM (78%)>po	13 ^g	37%	63%	21 (48 mo) 41 si IM	46	18	
Mahadevan 2003 ¹⁷	Série	33 16 fistules	25 puis diminué	IM puis po	15 ^g	-	62(56)	30	-	6	Effet dose IM>po
RCH											
Oren 1996 ²¹	ETC	67	12,5	po	9	47 vs 49 ^g	-	36 vs 56 (9mo)	-	7 vs 3	
Paoluzi 2002 ²²	Série	8	12,5	IM	24 ^g	60	100	80 (24mo)	20	0	
Slvée 2003 ²³	Série	4	25	IM	>24	75	-	75 (24mo)	25	25	
Cummings 2005 ²⁴	Série	50	20	po		42	72	38 (>6mo)	23	10	
MC et RCH											
Egan 1999 ⁹	ERC ⁴	16/14	15 vs 25	SC	4	17 vs 17	56 vs 50	-	11 vs 17	3 dose	Pas d'effet
Mate-Jimenez 2000 ⁸	ERC ⁴	38/34	15 (puis 10) vs 6MP vs 5-ASA	po	7 et 40	MC: 80 vs 94 vs 14 RCH: 58 vs 79 vs 25 (à 30 semaines)	-	MC: 67% 53 vs 0 RCH: 14 vs 64 vs 0 (à 40 mois)	-	13 vs 11 vs 0	
Kozarik 1989 ¹⁹	ENC	14/7	25	IM	3	MC: 36 (endoscopie) UC: 0 (endoscopie)	MC: 79 RCH: 71	-	28		
Baron 1993 ²⁰	ENC	10/8	15	po	4	MC: 20; RCH: 0	MC: 60; RCH: 37	-	39	4	
Kozarik 1992 ¹¹	Série	37/30	25 puis 7,5-15	IM puis po	13 ^g	-	MC: 60 RCH: 70	MC: 51 RCH: 4	-	4	
Fraser Série 2002 ¹⁶	48/22	20 ^g	po (89%) ou IM	17 ^g	62% (3mo)	-	90 (12mo) 73 (24mo)	51 (36 mo)	27	20	Effet dose
Su 2004 ¹⁸	Série	66/6	15 (5-30)	IM(po (88%))	>6mo	-	MC: 39 (6mo) RCH: 50 (6mo)	70 (12mo) 57 (36mo)	-	25	44% d'amélioration des fistules (n=18) Pas d'effet de la voie

⁴ non significatif; * p<0,05; ^g médiane ou moyenne; ^k rémission sans corticoïdes; ^h essai en ouvert ou simple aveugle; ERC : essai randomisé contrôlé; ENC essai prospectif non contrôlé; MC: maladie de Crohn; p: placebo; po: per os; mo: mois

CONCLUSION

Le méthotrexate reste une arme thérapeutique dont l'efficacité au cours de la RCH n'est encore démontrée d'où la nécessité d'études contrôlées randomisées et surtout d'essai Marocain multicentrique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kirk AP, Lennard-Jones JE. Controlled trial of azathioprine in chronic ulcerative colitis. *BMJ* 1982;284:1291-2
2. Rosenberg JL, Wall AJ, Levin B, Binder HJ, Kirsner JB. A controlled trial of azathioprine in the management of chronic ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1975;69:96-99.
3. Hawthorne AB, Logan RFA, Hawkey CJ, et al. Randomised controlled trial of azathioprine withdrawal in ulcerative colitis. *BMJ* 1992;305:2022.
4. Gornet JM, Lémann M, Cosnes J, et al. L'azathioprine dans la rectocolite hémorragique : étude rétrospective multicentrique. *GastroentéroClin Biol* 2001 ;25:A114.
5. Bouhnik Y, Alves A, Beau P, Carbonnel F, Levy P. Traitements des colites aiguës graves. *GastroenterolClin Biol*. 2004 Oct;28:984-91
6. Sandborn WJ, Rachmilewitz D, Hanauer SB, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for ulcerative colitis : the Act 2 trial. *Gastroenterology* 2005;128:A105
7. Rutgeerts P, Feagan BG, Olson A,, et al. A randomized placebo-controlled trial of infliximab therapy for active ulcerative colitis : act I trial. *Gastroenterology* 2005;128:A104.
8. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med*. 1995 Feb 2;332(5):292-9. Oren R, Arbert N, Odes S, et al. Methotrexate in chronic active ulcerative colitis : a double blind randomized israeli MULTICENTER trial. *Gastroenterology* 1996; 110:1416-1421.

10. Maté-Jiménez J, Hermida C, Cantero-Perona J, Moreno-Otero R. 6-mercaptopurine or methotrexate added to prednisone induces and maintains remission in steroid-dependent inflammatory bowel disease. *Eur J GastroenterolHepatol* 2000;12:1227-33.
11. Kozarek RA, Patterson DJ, Botoman VA, Ball TJ, Gelfand MD. Methotrexate use in inflammatory bowel disease patients who have failed azathioprine or 6-mercaptopurine. *Ann Int Med* 1989;110:353-356.
12. Fraser AG, Morton D, McGovernD, Travis S, Jewell DP. The efficacy of methotrexate for maintaining remission in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:693-7.
13. Paoluzi OA, Pica R, Marcheggiano A, et al. Azathioprine or methotrexate in the treatment of patients with steroid-dependent or steroid-resistant ulcerative colitis : results of an open-label study on efficacy and tolerability in inducing and maintaining remission. *Aliment PharmacolTher* 2003;16:1751-9.
14. Siveke JT, Folwaczny C. Methotrexate in ulcerative colitis. *Aliment PharmacolTher* 2003;17:479-80.
15. Cummings JRF, Herrlinger KR, Travis SPL et al. Oral methotrexate in ulcerativecolitis. *Aliment PharmacolTher* 2005;21:385-9
16. Dervieux T, Furst D, OrentasLane D, et al. Polyglutamation of methotrexate with common polymorphisms in reduced folate carrier, aminoimidazolecarboxamide ribonucleotide transformylase, and thymidylate synthase are associated with methotrexate effects in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;2004;50:2766-74

17. Pawlik A, Wrzesniewska J, Fiedorowicz-Fabrycy I, Gawronska-Szklarz B. The MDR1 3435 polymorphism in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2004, 42, 496-503.
18. Volk EL, Schneider E. Wild-Type Breast Cancer Resistance Protein (BCRP/ABCG2) is a Methotrexate Polyglutamate Transporter. *Cancer Res.*, 2003, 63, 5538-5543)
19. Ward MM. Trends in the use of disease modifying antirheumatic medications in rheumatoid arthritis, 1980-1995: results from the National Ambulatory Medical Care Surveys. *J Rheumatol* 1999; 26: 546-50.
20. Cronstein BN, Naime D, Ostad E. The anti-inflammatory mechanism of methotrexate. Increased adenosine release at inflamed sites diminishes leukocyte accumulation in an in vivo model of inflammation. *J Clin Invest* 1993; 92: 2675-82.
21. Smolenska Z, Kaznowska Z, Zarowny D, Simmonds HA, Smolenski RT. Effect of methotrexate on blood purine and pyrimidine levels in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38: 997-1002.
22. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 1995; 332: 292-7.
23. Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, Steinhart AH, Greenberg GR, Koval J, Wong CJ, Hopkins M, Hanauer SB, McDonald JW. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med.* 2000; 342: 627-32.

24. Arora S, Katkov W, Cooley J, Kemp JA, Johnston DE, Schapiro RH, et al. Methotrexate in Crohn's disease: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology* 1999; 46: 1724-9.
25. Oren R, Moshkowitz M, Odes S, Becker S, Keter D, Pomeranz I, et al. Methotrexate in chronic active Crohn's disease: a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 2203-9.
26. Mate-Jimenez J, Hermida C, Cantero-Perona J, Moreno-Otero R. 6-Mercaptopurine or méthotrexate added to prednisone induces and maintains remission in steroid-dependent inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 1227-33.
27. Egan LJ, Sandborn WJ, Leighton JA, Mays DC, Pike MG, Zinsmeister AR, et al. A randomized dose-response and pharmacokinetic study of methotrexate for refractory inflammatory Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1597-604.
28. Ardizzone S, Bollani S, Manzionna G, Imbesi V, Colombo E, Bianchi Porro G. Comparison between methotrexate and azathioprine in the treatment of chronic active Crohn's disease: a randomized, investigator-blind study. *Dig Liver Dis* 2003; 35: 619-27.
29. Kozarek RA, Patterson DJ, Gelfand MD, et al. Long-term use of methotrexate in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1992; 102:A648.
30. Lémann M, Chamot-Prieur C, Mesnard B, Halphen M, Messing B, Rambaud JC, et al. Methotrexate for the treatment of refractory Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 309-14.

31. Vandeputte L, D'Haens G, Baert F, Rutgeerts P. Méthotrexate in refractory Crohn's disease. *InflammBowelDis* 1999; 5: 11-5.
32. Lémann M, Zenjari T, Bouhnik Y, Cosnes J, Mesnard B, Rambaud JC, et al. Methotrexate in Crohn's disease: long-term efficacy and toxicity. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1730-4.
33. Chong RY, Hanauer SB, Cohen RD. Efficacy of methotrexate in refractory Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 35-44.
34. Fraser AG, Morton D, McGovern D, Travis S, Jewell DP. The efficacy of methotrexate for maintaining remission in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:6937.
35. Mahadevan U, Marion JF, Present DH. Fistula response to methotrexate in Crohn's disease: a case series. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 1003-8.
36. Soon SY, Ansari A, Yaneza M, Raoof S, Hirst J, Sanderson JD. Experience with the use of low-dose methotrexate for inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004; 16: 921-6.
37. Kozarek RA, Patterson DJ, Gelfand MD, Botoman VA, Ball TJ, Wilske KR. Methotrexate induces clinical and histologic remission in patients with refractory inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med* 1989; 110: 353-6.
38. Baron TH, Truss CD, Elson CO. Low dose oral methotrexate in refractory inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 1851-6.
39. Oren R, Arber N, Odes S, Moshkowitz M, Keter D, Pomeranz I, et al. Methotrexate in chronic active ulcerative colitis : a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. *Gastroenterology* 1996; 110: 1416-21.

40. Paoluzi OA, Pica R, Marcheggiano A, et al. Azathioprine or methotrexate in the treatment of patients with steroid dependent or steroid-resistant ulcerative colitis: results of an open-label study on efficacy and tolerability in inducing and maintaining remission. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 16: 1751-9.
41. SivekeJT, Folwaczny C. Methotrexate in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 479-80.
42. Cummings JRF, Herrlinger KR, Travis SPL et al. Oral methotrexate in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 385-9.
43. BalisFM, MirroJJr, Reaman GH, Evans WE, McCully C, Dehorty KM, et al. Pharmacokinetics of subcutaneous methotrexate. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1882-6.
44. Brooks PJ, Spruill WJ, Parish RC, BirchmoreDA. Pharmacokinetics of methotrexate administered by intramuscular and subcutaneous injections in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 91-4.
45. Egan LJ, Sandborn WJ, Mays DC, Tremaine WJ, Fauq AH, LipskyJJ. Systemic and intestinal pharmacokinetics of methotrexate in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65: 29-39.
46. Egan LJ, Sandborn WJ, Mays DC, Tremaine WJ, LipskyJJ. Plasma and rectal adenosine in inflammatory bowel disease: effect of methotrexate. *Inflamm Bowel Dis* 1999; 5: 167-73.
47. Alarcon GS, Tracy IC, Blackburn WD Jr. Méthotrexate in rheumatoid arthritis. Toxic effects as the major factor in limiting long-term treatment. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 671-6.

48. Griffith SM, Fisher J, Clarke S, Montgomery B, Jones PW, Saklatvala J, et al. Do patients with rheumatoid arthritis established on methotrexate and folic acid 5mg daily need to continue folic acid supplements long term? *Rheumatology* 2000; 39: 1102-9.
49. Lorenzi AR, Johnson AH, Gough A. Daily folate supplementation is adequate prophylaxis against methotrexate-induced nausea and vomiting and avoids the need for expensive anti-emetic prescription. *Rheumatology* 2000; 39: 812-3.
50. Ortiz Z, Shea B, Suarez-Almazor M, Moher D, Wells G, Tugwell P. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD000951.
51. Kremer JM, Alarcon GS, Lightfoot RW Jr, Willkens RF, Furst DE, Williams HJ, et al. Methotrexate for rheumatoid arthritis: Suggested guidelines for monitoring liver toxicity. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 316-28.
52. Te HS, Schiano TD, Hanauer SB, et al. Hepatic effects of long-term methotrexate use in the treatment of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3150-6.
53. Laharie D, Boue-Lahorgue X, Zerbib F, Foucher J, Castera L, Richy et al. Diagnosis of liver fibrosis with non-invasive methods in IBD patients treated with methotrexate. *Gastroenterology* 2005; 128:M1 05.
54. Rampton DS. Methotrexate in Crohn's disease. *Gut* 2001; 48: 790-91.
55. Travis SPL, Stange EF, Lémann M, Öresland T, Chowers Y, Forbes A, et al. European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006; sous presse.

56. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Eng J Med* 2005; 353: 2462-76.
57. Noman M, Vermeire S, Van Assche G, Baert F, D'Haens G, Marceletti J, Do J, Smith K, Rutgeerts P. The effectiveness of immunosuppression to suppress the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 126:A440.

ANNEXES

ANNEXE 1 : LE SCORE DIAGNOSTIQUE DE LENNARD JONES

Reference :Lennard-jones JE. Classification of inflammatory bowel disease Scand J Gastroenérolog 1989 ; 24 (suppl. 170) : 2-6

DIAGNOSTIC DE RCH

Exclusion d'autres diagnostics

- Colite infectieuse
- Colite ischémique (Facteurs prédisposant, localisation des lésions, Histologie)
- Colite radique (previous history)
- L'ulcère solitaire du rectum)
- Maladie de crohn:
- Petite lésion intestinale
- Lésion anopérinéale
- Granulome

Les arguments en faveur de diagnostic de RCH sont l'inflammation de la muqueuse colique en continu, Lésion rectale (endoscopie) et lésion colique impliquant une partie du côlon sans intervalle de muqueuse normale (endoscopie ou lavement baryté)

ANNEXE 2: INDEX DE MAYO :

(Schroeder KW, et al. NEJM 1987;317:1625-9)

1. Fréquence des selles

0: normale

1: 1 à 2 selles/jour > normal

2: 3 à 4 selles/jour > normal

3: > 4 selles/jour > normal

2. Saignement rectal

0: Non

1: Stries de sang

2: Sang +/- abondant

3: sang abondant

3. L'aspect de la muqueuse

0: Normale

1: Légèrement friable

2: Modérément friable

3: Exudation, saignement spontané

4. Note du médecin de l'activité de la maladie*

0: Normale

1: Légère

2: Modérée

3: Sévère

ANNEXE 3 :INDEX DE SEO

(Seo et al. Am J Gastro 1992 ;87:971 ; Jarnerot et al. Gastroenterology 2005;128:1805 et Higgins et al Gut 2005;54:782)

60 x Nombre de selles avec sang []

+

13 x Nombre de selles []

+

0.5 x Vitesse de sédimentation []

-

0.4 x Hemoglobine(g/l) []

-

1.5 x l'albumine (g/l) []

+

200

= _____

Selles avec sang:

0: Pas de sang

1: Sang des selles

Nombre de selles

0: 0 à 3 selles/jour

1: 4 selles/jour

2: 5 à 7 selles/jour

3: ≥ 8 selles/jour

