

REVIEW ARTICLE

Place of immunosuppressants in chronic inflammatory bowel diseases

Frida CHETTAB

Service de Gastro-entérologie, CHU Annaba, Algeria

ABSTRACT

Immunosuppressants, such as azathioprine, methotrexate and cyclosporine, play a vital role in the management of chronic inflammatory bowel diseases. Predominant before the emergence of anti-TNF alpha biotherapies (2000s), they remain important, particularly in combination with these new treatments to optimize clinical outcomes. The aim of this work is to explore the role and importance of immunosuppressants in the treatment of chronic inflammatory bowel diseases such as Crohn's disease and ulcerative colitis. This is a descriptive analysis highlighting how immunosuppressants act at the immune level to reduce inflammation and improve symptoms in patients with IBD. After discussing the risks and adverse effects associated with the use of immunosuppressants, as well as strategies to minimize these effects, the need to individualize treatment to each patient (clinical situation, response to treatment, potential side effects) is highlighted. The benefits must be carefully weighed regarding the potential risks, requiring careful monitoring throughout the treatment.

ARTICLE HISTORYReceived 27 Oct 2024
Accepted 31 Nov 2024**KEYWORDS**

Azathioprine, methotrexate, cyclosporine, Crohn's disease, ulcerative colitis.

CORRESPONDING AUTHORFrida CHETTAB
chet.fri@gmail.com**1. INTRODUCTION**

Les immunosuppresseurs jouent un rôle crucial dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), qui comprennent particulièrement la maladie de Crohn et Recto-colite-ulcéro-hémorragique. Historiquement, les immunosuppresseurs utilisés en monothérapie chez les patients atteints de MICI incluent principalement l'azathioprine, le méthotrexate et la 6-mercaptopurine (6-MP). Depuis le début des années 2000, l'avènement des biothérapies, en particulier des anti-TNF alpha, a conduit à l'utilisation de ces derniers en association avec les molécules précitées, formant ainsi des combothérapies.

Au-delà de leur action pharmacologique sur l'inflammation, il est désormais reconnu que les immunosuppresseurs ont le potentiel de réduire l'apparition d'anticorps anti-médicaments, minimisant ainsi la perte de réponse, qui est fréquente sous biothérapie anti-TNF. De ce fait, l'utilisation des immunosuppresseurs dans le cadre d'une combothérapie est devenue, ces dernières années, l'option la plus fréquemment utilisée. Cependant, la lenteur de leur action est moins compatible avec l'objectif d'une rémission rapide, qui constitue actuellement une priorité dans la prise en charge des MICI [1].

Les immunosuppresseurs permettent de contrôler l'inflammation, de maintenir la rémission et de réduire la dépendance aux corticostéroïdes. Toutefois, leur utilisation doit être soigneusement surveillée en raison des risques potentiels. Le choix du médicament doit être individualisé, prenant en compte la situation clinique du patient, sa réponse au traitement et les effets secondaires éventuels.

2. MODE D'ACTION DES IMMUNOSUPPRESSEURS [2,3]

Il existe plusieurs types d'immunosuppresseurs utilisés dans le traitement des MICI. Chacun de ces médicaments a des mécanismes d'action spécifiques.

L'azathioprine et la 6-mercaptopurine [4,5]

L'azathioprine et la 6-mercaptopurine (6-MP) sont des thiopurines, une classe de médicaments découverte dans les années 1950 par Gertrude Elion et George Hitchings, initialement utilisées pour traiter la leucémie infantile. Lors de leur métabolisme, l'azathioprine se transforme en métabolites actifs, appelés thioguanines nucléotides (TGNs) ainsi qu'en métabolites inactifs tels que la méthylmercaptopurine et l'acide thiourique.

Dans le traitement des MICI, l'azathioprine est généralement prescrite à une dose de 2 à 2,5 mg/kg/jour, tandis que la 6-MP est administrée à une posologie de 1 à 1,5 mg/kg/jour.

Bien que les thioguanines soient métaboliquement plus simples que l'azathioprine, elles produisent également des TGNs grâce à l'enzyme hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase. Cependant, leur utilisation dans le traitement des MICI a diminué en raison du risque associé d'hyperplasie nodulaire régénérative.

Méthotrexate [6]

Le méthotrexate agit en inhibant la dihydrofolate réductase, une enzyme essentielle à la synthèse de l'ADN et à la prolifération cellulaire. En bloquant cette enzyme, le méthotrexate réduit la prolifération des lymphocytes et d'autres cellules immunitaires, ce qui diminue l'inflammation.

Le méthotrexate est disponible sous forme injectable (25 mg/semaine), administré par voie intramusculaire ou sous-cutanée (ampoules) à raison d'une fois par semaine. Il existe également une forme orale, à prendre une fois par semaine, dont la posologie peut être réduite ultérieurement à 10 mg par semaine.

Tableau 1. Azathioprine versus Méthotrexate [7].

	AZATHIOPRINE	METHOTREXATE
Pharmacologie		
▪ Voie administration	Orale	Orale ou s.c.
▪ Délai d'action	2-6 mois	4-6sem.
Indications		
Monothérapie	MC/RCH	MC
Combithérapie	MC/RCH	MC/RCH
Rhumatisme articulaire associé	-	+
Psoriasis associé	-	+
Trouble de l'absorption	-	+
Antécédent de cancer		
Tolérance		
Risque tératogène	-	+
Risque de cancer	+	-
Risque infectieux	+	+

La supplémentation en acide folique est recommandée pour atténuer les effets secondaires liés à la carence en folates, tels que la stomatite et la myélosuppression. Aussi, l'azathioprine et le méthotrexate (cf. tableau 1) sont deux traitements importants pour les MICI, chacun ayant ses propres indications, mécanismes d'action et profils d'effets secondaires. Le choix entre ces deux traitements dépendra des caractéristiques individuelles du patient, de sa tolérance aux médicaments et de ses antécédents médicaux.

Ciclosporine [8]

La ciclosporine, également connue sous le nom de ciclosporine A, est un inhibiteur de la calcineurine, une enzyme cruciale dans la translocation nucléaire du facteur de transcription NF-AT (Nuclear Factor of Activated T-cells). En bloquant cette enzyme, la ciclosporine inhibe la synthèse de l'interleukine 2 (IL-2), ce qui entraîne une réduction de l'activation et de la prolifération des lymphocytes T ainsi qu'une diminution de la production de cytokines pro-inflammatoires. Le mécanisme d'action de la ciclosporine repose sur sa capacité à se lier à une protéine appelée cyclophiline présente dans les lymphocytes T. Ce complexe ciclosporine-cyclophiline inhibe l'activité de la calcineurine, empêchant ainsi l'activation du gène responsable de la production d'IL-2. En inhibant cette voie, la ciclosporine réduit non seulement l'activation des lymphocytes T effecteurs, mais influence également d'autres cytokines impliquées dans les réponses immunitaires.

La ciclosporine est généralement administrée par voie orale ou sous forme injectable avec une posologie adaptée selon l'indication et le patient. Un suivi médical régulier est essentiel pour surveiller les effets secondaires potentiels tels que l'hypertension artérielle et l'insuffisance rénale. En résumé, la posologie des immunosuppresseurs est représentée dans le tableau 2.

Tableau 2. Posologie des immunosuppresseurs [9].

Immunosuppresseur	Posologie
Azathioprine	2-2,5 mg/kg/jour
Méthotrexate	15-25 mg/semaine (orale ou injectable)
6-Mercaptopurine	1-1,5 mg/kg/jour
Ciclosporine	3-5 mg/kg/jour

3. INDICATIONS DES IMMUNOSUPPESSEURS DANS LES MICI EN MONOTHERAPIE [10]

Maintien de la rémission

Jusqu'à l'arrivée des anti-TNF alpha au début des années 2000, l'azathioprine était couramment utilisée en monothérapie pour induire la rémission chez les patients atteints des MICI après l'échec d'une corticothérapie. Toutefois, au cours de la dernière décennie, le rôle des thiopurines dans l'induction de la rémission pour les formes modérées à sévères de la maladie de Crohn a évolué. Selon les recommandations les plus récentes du consensus européen ECCO, après un échec de la corticothérapie, l'azathioprine et la 6-MP en monothérapie ne sont plus recommandées en première intention [1]. Un traitement par anti-TNF alpha est désormais privilégié, en raison de son efficacité supérieure.

Une situation similaire est observée dans la RCH où l'utilisation des thiopurines seules pour induire la rémission n'est plus recommandée. L'un des rares essais contrôlés randomisés comparant l'azathioprine à un placebo n'a pas démontré une efficacité supérieure de l'azathioprine, même en association avec les corticostéroïdes [11].

Cependant, la situation diffère lorsqu'il s'agit de maintenir la rémission une fois celle-ci obtenue. Les thiopurines peuvent encore jouer un rôle chez les patients atteints de MICI modérée et corticodépendants nécessitant de faibles doses de corticoïdes (< 20 mg/jour), notamment lorsqu'on souhaite éviter le recours à une biothérapie.

Tableau 3. Indications des immunosuppresseurs en monothérapie dans le maintien de la rémission.

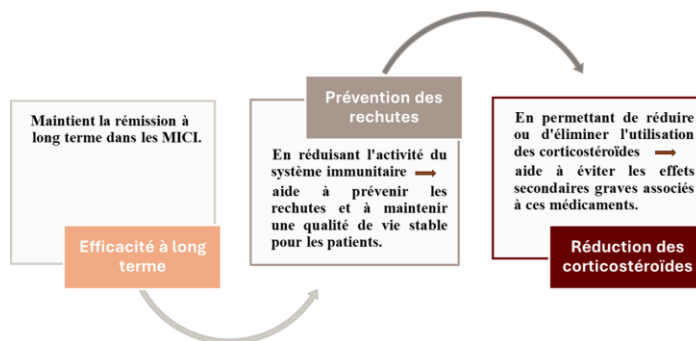
MICI	Maintien de la rémission	RECOMMANDATIONS (ECCO 2019)
Maladie de Crohn	L'azathioprine est principalement utilisée pour maintenir la rémission chez les patients atteints de maladie de Crohn après une induction réussie avec des corticostéroïdes ou des agents biologiques. Elle réduit la fréquence des rechutes et aide à maintenir une rémission à long terme. Le méthotrexate est souvent utilisé chez les patients atteints de maladie de Crohn qui ne tolèrent pas l'azathioprine ou la 6-MP.	1.4 ECCO CD Treatment GL (2019) [1] Il est recommandé de ne pas utiliser les thiopurines en monothérapie pour l'induction de la rémission de la maladie de Crohn luminale modérée à sévère (faible recommandation, très faibles preuves). 2.4 ECCO Treatment GL 2019 [1] Il est recommandé d'administrer le méthotrexate pour la maintenance de la rémission chez les patients atteints de la maladie de Crohn corticodépendante (recommandation faible, preuves de qualité modérée)
Recto-colite-ulcéro-hémorragique	L'azathioprine est couramment utilisée pour maintenir la rémission chez les patients atteints de colite ulcéreuse, en particulier ceux qui ont connu des rechutes fréquentes ou qui ne tolèrent pas bien les aminosalicyles (comme la mésalazine). Ciclosporine dans le cas d'une RCH grave cortico-résistante, le traitement intensif de deuxième ligne (traitement de sauvetage).	9.G ECCO Treatment [09] Les thiopurines sont indiquées chez les malades avec une activité modérée, des rechutes précoces ou fréquentes, sous salicylés à la bonne dose, ou ayant une intolérance à ces produits (niveau de preuve 5, [GradeD]). Les thiopurines sont également indiquées chez les malades corticodépendants (niveau de preuve 2, Grade B) ou répondants aux anticalcineurines (ciclosporine ou tacrolimus ; niveau de preuve 3 [Grade C].)

L'efficacité de l'azathioprine pour maintenir la rémission est bien établie par plusieurs études montrant un risque significativement

accru de rechute après l'arrêt du traitement, comparé à la poursuite de ce même traitement (cf. tableau 3). Cependant, la prise prolongée d'un immunosuppresseur présente des risques plus élevés d'infections et de cancers, ce qui rend nécessaire une évaluation au cas par cas du rapport bénéfice/risque de la poursuite du traitement après plusieurs années.

La surveillance régulière est nécessaire pour détecter des effets secondaires potentiels, comme des infections, des problèmes hématologiques (comme la leucopénie) et des troubles hépatiques.

Figure 1. Maintien de la rémission à long terme dans les MICI.



Le méthotrexate peut être envisagé chaque fois qu'un immunosuppresseur est indiqué, que ce soit en monothérapie ou en association, sauf dans le cas des femmes qui souhaitent procréer ou qui ne bénéficient pas d'une contraception efficace.

Le méthotrexate est souvent préféré à d'autres options telles les thiopurines pour certains profils de patients, notamment : hommes jeunes (EBV négatif), patients âgés de plus de 60 ans, patients ayant déjà changé d'immunosuppresseur (surtout après avoir utilisé des thiopurines), patients présentant une maladie de Crohn avec des lésions anales ou des fistules en combinaison avec l'infliximab et patients avec des manifestations extra-intestinales (articulaires).

Limites des immunosuppresseurs en monothérapie

Bien que les immunosuppresseurs puissent être efficaces pour maintenir la rémission en monothérapie dans certains cas, leur utilisation est limitée. Ils ne sont généralement pas suffisants pour induire une rémission dans les poussées modérées à sévères corticorésistantes.

Lorsqu'ils sont associés à un anti-TNF alpha, les immunosuppresseurs ont un effet favorable sur le profil pharmacocinétique de l'anti-TNF en plus de leur propre action pharmacologique.

Une étude Gjuladin-hellon et al. [13] a montré que les données sur l'arrêt des immunosuppresseurs chez les patients atteints de maladie de Crohn en rémission sont de faible qualité. La poursuite de l'azathioprine en monothérapie pourrait être supérieure au retrait pour éviter une rechute clinique.

Ainsi, les immunosuppresseurs comme l'azathioprine, la 6-MP et le méthotrexate ont une place dans le traitement des MICI mais leur efficacité en monothérapie est limitée. Ils sont surtout indiqués pour maintenir la rémission en association avec d'autres traitements comme les anti-TNF pour optimiser leur efficacité. Des études de meilleure qualité sont nécessaires pour mieux évaluer les résultats de l'arrêt des immunosuppresseurs chez les patients en rémission.

4. INDICATIONS DES IMMUNOSUPPRESSEURS DANS LES MICI EN COMBOTHERAPIE AVEC LES ANTI-TNF [14]

Depuis l'introduction des anti-TNF alpha à la fin des années 1990, deux essais randomisés, l'un dans la MC (SONIC) et l'autre dans la rectocolite hémorragique (SUCCESS), ont comparé l'efficacité de l'infliximab en monothérapie versus une combinaison avec l'azathioprine.

Pour ces deux pathologies, la combinaison a démontré une supériorité par rapport à la monothérapie, tant sur le plan de la réponse clinique que sur celui de la réponse endoscopique. En conséquence, la combinaison est recommandée lors de l'initiation d'un traitement par infliximab, sauf en cas de contre-indication (cf. figure 2).

Concernant la thérapie combinée avec le méthotrexate, la dose minimale efficace est de 15 mg par semaine. De plus, une réduction de la dose d'azathioprine à 1 à 1,25 mg/kg apparaît aussi efficace qu'une pleine dose pour optimiser le profil pharmacocinétique de l'anti-TNF [15].

Dans le cadre de la RCH, l'association d'un anti-TNF avec un immunosuppresseur est plus efficace que la monothérapie avec l'infliximab [Grade B]. Cette approche semble également préférable avec l'adalimumab et le golimumab [Grade C]. En cas de corticorésistance, un traitement par infliximab associé à une thiopurine est recommandé [Grade A] [16].

Contrairement à l'infliximab, il n'existe pas d'essai randomisé comparant l'adalimumab en mono ou en combinaison. Des données rétrospectives provenant de cohortes de patients naïfs ou ayant déjà échoué aux immunosuppresseurs et débutant un traitement par adalimumab sont disponibles, avec, toutefois, des résultats contradictoires. L'intérêt d'une combinaison avec l'adalimumab semble moins évident qu'avec l'infliximab. Cependant, il est généralement admis que, quel que soit l'anti-TNF utilisé, la combinaison peut présenter un avantage pharmacocinétique en optimisant la concentration sérique de l'anti-TNF [1].

Tableau 4. Indications des immunosuppresseurs – Recommandations 2023 [10].

INDICATIONS INDISPUTABLES	INDICATIONS INTERESSANTES
En combinaison à l'initiation d'un traitement par infliximab	✓ En monothérapie chez un patient en rémission (poursuite du traitement) ✓ En combinaison à l'initiation d'un traitement par adalimumab
En cas de switch d'un anti-TNF vers un autre anti-TNF pour échapper secondaire	✓ En combinaison avec un anti-TNF pour le traitement de lésions anopérinéales ✓ En monothérapie en prévention de la récurrence post-opératoire ✓ En combinaison si perte de réponse d'un anti-TNF monothérapie par un effet immunogène ✓ En monothérapie chez un patient en rémission (poursuite du traitement)

5. EFFETS SECONDAIRES A COURT ET LONG TERME ET MODALITES DE SURVEILLANCE

Bien que les immunosuppresseurs soient des traitements efficaces pour contrôler les MICI et améliorer la qualité de vie des patients, leur utilisation comporte des risques significatifs qui nécessitent une gestion attentive. La décision d'initier un traitement immunosuppresseur doit être soigneusement pesée en fonction des bénéfices potentiels et des risques pour chaque patient pris individuellement. Une surveillance régulière est nécessaire pour détecter et gérer les effets secondaires potentiels.

Azathioprine

Bien que la médication à l'azathioprine soit efficace pour maintenir la rémission et réduire l'utilisation des corticostéroïdes, elle peut entraîner plusieurs effets secondaires (cf. tableau 4).

Effets indésirables et conditions d'arrêts

Les effets indésirables de l'azathioprine peuvent varier en gravité et en fréquence (Cf. tableau 4).

Tableau 5. Effets secondaires de l'azathioprine.

Toxicité	MYELOSUPPRESSION		
	Leucopénie	Thrombocytopénie	Anémie
Hématologique	Diminution des globules blancs, augmentant le risque d'infections.	Diminution des plaquettes, augmentant le risque de saignements.	Diminution des globules rouges, entraînant de la fatigue et une pâleur.
Toxicité Hépatique	HEPATOTOXICITE Élévation des enzymes hépatiques		Hépatite cholestatique
	Indiquant une inflammation ou une lésion hépatique.		Rare, mais peut se produire
Risque néoplasique	CANCERS		
	Risque de lymphome	Cancer de la peau	
Effets secondaires Gastro-intestinaux	NAUSEES, VOMISSEMENTS ET PANCREATITE		
	Surtout en début de traitement		Inflammation du pancréas, bien que rare
Infections	INFECTIONS OPPORTUNISTES ET INFECTIONS COURANTES		
	Augmentation du risque en raison de la suppression du système immunitaire.		Infections respiratoires et urinaires

Le traitement par azathioprine doit être interrompu si l'un des critères suivants est atteint : globules blancs (leucocytes) < 1500/mL ; polynucléaires neutrophiles < 1000/mL ; lymphocytes < 200/mL ; plaquettes (thrombocytes) < 70 000/mL ; hémoglobine < 8 g/dL.

Modalités de surveillance

Les patients sous azathioprine doivent subir des analyses de sang régulièrement pour surveiller la numération globulaire complète et les fonctions hépatiques. Avant de commencer le traitement, il est souvent recommandé de tester l'activité de la thiopurine méthyltransférase (TPMT), une enzyme qui métabolise l'azathioprine. Les patients avec une activité TPMT faible sont à risque de toxicité sévère et peuvent nécessiter des ajustements de dose.

Surveillance de la numération formule sanguine

Fréquence des contrôles :

La NFS doit être réalisée chaque semaine pendant les quatre premières semaines de traitement, puis mensuellement jusqu'au troisième mois. Par la suite, une surveillance trimestrielle de la NFS est recommandée tout au long de la durée du traitement.

Observations :

Il est courant d'observer une diminution progressive des globules blancs, en particulier des lymphocytes, qui se stabilise généralement après plusieurs mois de traitement.

Même après plusieurs années, une baisse des globules blancs peut survenir, nécessitant une surveillance continue de la NFS. Cette diminution tardive peut être liée à des facteurs associés, tels qu'une infection virale, la prise d'autres médicaments (comme l'allopurinol) ou des carences vitaminiques.

Sous traitement, une augmentation de la taille des globules rouges (indiquant une baisse modérée du nombre et une augmentation du volume globulaire moyen, ou VGM) peut être observée. Cela témoigne de l'effet du médicament et n'est généralement pas préoccupant.

Surveillance de la fonction hépatique

Fréquence des contrôles :

Un dosage des enzymes hépatiques (transaminases ASAT et ALAT, gamma-GT) doit être effectué avant le traitement, puis tous les mois pendant les trois premiers mois, et enfin tous les trois mois.

Réversibilité des anomalies

Les anomalies des enzymes hépatiques sont généralement rapidement réversibles après réduction ou arrêt du médicament.

Complications hépatiques

Une complication particulière, l'hyperplasie nodulaire régénérative est plus fréquente chez les patients de sexe masculin ayant subi une résection intestinale étendue.

La surveillance régulière du taux de plaquettes est donc essentielle car une diminution progressive et tardive des plaquettes doit susciter une vigilance accrue.

Bien que les atteintes hépatiques sévères soient rares, elles doivent être détectées précocement par le biais de prises de sang.

Précautions particulières Azathioprine et 6-Mercaptopurine

Association avec l'Allopurinol : l'association de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine avec l'allopurinol augmente significativement le risque de toxicité, notamment hématologique. Il est donc recommandé d'éviter cette combinaison.

Interactions avec les 5-ASA : une utilisation à forte dose des aminosalicylates (5-ASA) peut également accroître les risques de toxicité lorsqu'elle est associée à ces immunosuppresseurs.

Méthotrexate

Le méthotrexate utilisé pour traiter notamment les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, peut entraîner plusieurs effets indésirables. Il est de ce fait crucial pour les patients sous traitement par méthotrexate d'être étroitement surveillés pour détecter ces effets indésirables.

Effets secondaires

Tableau 6. Effets secondaires de la méthotrexate.

Effets secondaires mineurs (fréquents, 10-40%)	- Nausées, vomissements, diarrhée
	- Stomatite ou aphtes buccaux
	- Dyspepsie
	- Fatigue et malaise
	- Céphalées et vertiges
	- Syndrome "post-injection" (aversion)
Toxicité sévère et aiguë (rare)	- Cytopénie
	- Pneumopathie d'hypersensibilité
	- Hépatite
	- Stomatite
	- Éruptions cutanées
Toxicité hépatique chronique	- Stéatose, fibrose, cirrhose
Effets tératogènes et abortifs	- Le méthotrexate est connu pour ses effets abortifs et tératogènes.
Infections et lymphomes	- Risque accru d'infections et de développement de lymphomes.

Modalités de surveillance

Une évaluation régulière des fonctions hépatique, hématologique et rénale est recommandée pour minimiser les risques associés à ce traitement. Les patients doivent également être informés des signes d'effets indésirables graves afin qu'ils puissent consulter rapidement leur médecin en cas de besoin.

Surveillance

Surveillance biologique : numération formule sanguine et tests hépatiques : à réaliser tous les 10-15 jours pendant les 1 à 2 premiers mois, puis tous les 1 à 3 mois. Tests de fonction hépatique : en cas d'anomalies biologiques hépatiques modérées (<3 fois la normale), une simple surveillance peut suffire, et une réduction de la posologie peut être envisagée. Fonction pulmonaire : Une évaluation de la fonction pulmonaire peut être nécessaire si des symptômes respiratoires apparaissent.

Précautions particulières

Hépatotoxicité : les risques d'hépatotoxicité sont augmentés en cas de consommation excessive d'alcool, d'obésité ou de diabète. Une évaluation préalable de la fonction hépatique est donc essentielle.

Interactions médicamenteuses : le méthotrexate ne doit pas être utilisé en association avec le Bactrim® (sulfaméthoxazole-triméthoprime) car cela peut accroître le risque de toxicité.

Insuffisance rénale : la toxicité du méthotrexate est également accrue en cas d'insuffisance rénale. Un suivi régulier de la fonction rénale est donc nécessaire pour ajuster les doses en conséquence. Aussi et selon Alia et al., il y aurait une tolérance meilleure avec le méthotrexate qu'avec l'azathioprine.

Ciclosporine

Effets secondaires et précautions

Les effets indésirables courants associés à la ciclosporine incluent hypertension artérielle, insuffisance rénale, troubles dermatologiques (pilosité excessive, épaissement des gencives) et neuropathies (fourmillements, tremblements). Il est crucial d'éviter certaines interactions médicamenteuses qui peuvent augmenter le risque de toxicité rénale. De plus, les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués chez les patients sous traitement par ciclosporine en raison du risque accru d'infection.

Modalités de surveillance

La surveillance étroite des patients sous ciclosporine est essentielle pour prévenir les effets secondaires et optimiser l'efficacité du traitement.

6. CONCLUSION

Les immunosuppresseurs jouent un rôle crucial dans le maintien de la rémission tant dans la MC que dans la RCH. L'association des thiopurines et de l'infliximab s'avère supérieure à l'utilisation isolée de l'une ou de l'autre de ces thérapies pour induire une rémission. Les thiopurines contribuent à réduire la formation d'anticorps anti-médicament, ce qui améliore l'efficacité clinique de l'anti-TNF. Cependant, il est important de noter que les immunosuppresseurs présentent une fenêtre thérapeutique étroite. Par conséquent, une surveillance attentive du traitement est essentielle pour prévenir les effets indésirables et optimiser

les résultats cliniques. Une gestion rigoureuse permet d'assurer la sécurité des patients tout en maximisant les bénéfices thérapeutiques de ces médicaments.

Competing interests: The authors declare that they have no competing interest.

REFERENCES

1. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert Jp, Raine T, et ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020;14(1):4-22. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz180.
2. ELSAV, Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, in <https://www.elsan.care/fr/pathologie-et-traitement/maladie-digestive/mici-definition-causes-traitement>
3. M. Meneghini, O. Bestard, Jm. Grinyo, Modes d'action des médicaments immunosuppresseurs, Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, ELSEVIER, Volumes 54–55, Octobre-Décembre 2021 .DOI : 10.1016/j.bpg.2021.101757
4. Jewell Dp, Truelove Azathioprine in ulcerative colitis: final report on controlled therapeutic trial. *Br Med J*. 1974;4(5945):627-30. DOI: 10.1136/bmj.4.5945.627
5. Chande N, Patton PH, Tsoulis DJ, Thomas BS, MacDonald JK. Cochrane, Azathioprine ou 6-mercaptopurine pour le maintien de la rémission dans la maladie de Crohn. *Database Syst Rev*. 2015;(10). DOI : 10.1002/14651858.CD000067.pub3
6. David Laharie, Le méthotrexate en pratique dans les MICI, La Lettre de l'Hépatogastroentérologue, n° 4 - août 2017.
7. Edouard Louis, Quelle place pour les immunosuppresseurs en monothérapie dans les MICI ? Paris, 2016 in https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/quelle-place-pour-les-immunosuppresseurs-en-monotherapie-dans-les-mici/
8. VIDAL, Substance active ciclosporine, mise à jour 30 juin 2015, in <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/ciclosporine-4024.html>
9. Raine, T et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohn's Colitis* 2022, 16, 2–17. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjab178
10. Mathurin FLAMANT, Quelle place actuelle des immunosuppresseurs dans les MICI ? in <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2024/quelle-place-actuelle-des-immunosuppresseurs-dans-les-mici/>.
11. Timmer A, Patton Ph, Chande N, Mcdonald Jw, Macdonald Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(5):CD000478. DOI : 10.1002/14651858.CD000478.pub4
12. Harbord M et al. Third European evidence based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: current management. *J Crohns Colitis* 2017; 11 : 769-84. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx009
13. Gjuladin-Hellon T, Iheozor-Ejiofor Z, Gordon M, Akobeng Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of surgically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;8(8). DOI: 10.1002/14651858.CD010233.pub3
14. Colombel Jf, Sandborn Wj, Reinisch W, Mantzaris Gj, Kornbluth A, Rachmilewitz D, Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010;362(15):1383-95. DOI: 10.1056/NEJMoa0904492
15. Targownik Le et al. Combined Biologic and Immunomodulatory Therapy is Superior to Monotherapy for Decreasing the Risk of Inflammatory Bowel Disease-Related Complications. *J Crohns Colitis*. 2020;14(10):1354-63. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjaa050
16. Tim Raine et al. ECCO. Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2022, 2–17. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjab178