

Évolution à long terme des patients atteints de maladie de Crohn corticodépendante et corticorésistante traités par azathioprine

Sami Karoui, Asma Hamrouni, Norsaf Bibani, Meriem Serghini, Jalel Boubaker, Azza Filali.

Service de Gastroentérologie A. Hôpital la Rabta. Tunis.
Université Tunis El Manar

S. Karoui, A. Hamrouni, N. Bibani, M. Serghini, J. Boubaker, A. Filali.

S. Karoui, A. Hamrouni, N. Bibani, M. Serghini, J. Boubaker, A. Filali.

Évolution à long terme des patients atteints de maladie de Crohn corticodépendante et corticorésistante traités par azathioprine

Long term evolution of corticodépendant and corticorésistant Crohn's disease patients treated by azathioprine

LA TUNISIE MEDICALE - 2011 ; Vol 89 (n°07/08) : 610 - 615

LA TUNISIE MEDICALE - 2011 ; Vol 89 (n°07/08) : 610 - 615

RÉSUMÉ

Prérequis : Les immunosuppresseurs et en particulier l'azathioprine représentent l'alternative thérapeutique devant une maladie de Crohn corticodépendante ou corticorésistante. Malgré sa prescription de plus en plus large dans notre pays, il n'y a pas eu d'études tunisiennes évaluant les résultats de ce médicament à long terme dans cette indication.

Buts : Évaluer les résultats de l'azathioprine à long terme en déterminant les taux de rechute, d'intervention, de recours aux corticoïdes chez des patients atteints d'une maladie de Crohn corticodépendante ou corticorésistante, et rechercher des facteurs prédictifs de ces événements.

Méthodes : Étude rétrospective ouverte sur 12 ans incluant tous les patients mis sous azathioprine à la dose de 2,5mg/kg/j ou 2mg/kg/j, devant une corticodépendance ou une corticorésistance. Nous avons exclus les patients perdus de vue dans les 6 mois qui suivent le début du traitement.

Résultats : Nous avons colligé 56 patients : 46 corticodépendants et 10 corticorésistants. La mise en rémission était observée dans 89% des cas. Concernant les résultats à long terme, le taux de rechute sous azathioprine était particulièrement élevé observé chez 60% des patients mis initialement en rémission avec une fréquence actuarielle de rechute de 38% à 1an, 65% à 5ans et 75% à 10 ans. Le taux de recours à la corticothérapie était de 42%. Le taux de recours à la chirurgie était de 24%. Le seul facteur prédictif de rechute sous azathioprine était une durée de traitement supérieure à 36 mois, avec une sensibilité de 93% et une spécificité de 50%.

Conclusion : Notre étude a permis une évaluation de notre prise en charge des malades corticodépendants et corticorésistants mis sous azathioprine. Malgré des résultats excellents à court terme, la détérioration de nos résultats à long terme doit inciter à une grande prudence vis-à-vis de ces malades ainsi qu'une surveillance étroite pour guetter précocement la survenue d'une rechute.

SUMMARY

Background: Immunosuppressors, particularly azathioprine, represents the therapeutic alternative in patients with corticodépendant or corticorésistant Crohn's disease. The prescription of azathioprine in Tunisia is common, but there is not Tunisian studies evaluating the long term results of this drug in Crohn's disease patients.

Aims : To evaluate the long term results of azathioprine treatment with determination of rates of relapses, surgery and need to corticosteroids in patients with corticodépendant or corticorésistant Crohn's disease, and to look for predictive factors to these events.

Methods: A retrospective study on 12 years including all patients treated by azathioprine for corticodépendant or corticorésistant Crohn's disease. We excluded the cases of follow up less than 6 months.

Results: We studied 56 patients (46 corticodépendant and 10 corticorésistant). Induction of remission was obtained in 89% of the cases. Concerning the long term results, the relapse rate was 60% of patients treated with azathioprine, with actuarial rates of 38% at one year, 65% at 5 years and 75% at 10 years. Need for corticosteroid treatment was estimated at 42% and need for surgical treatment was estimated at 24%. The only predictive factor for relapse was duration of treatment by azathioprine more than 36 months, with sensitivity of 93% and specificity of 50%.

Conclusion: Although an excellent result of azathioprine in induction remission, long term results showed deterioration of results of treatment. Physicians must be followed up Crohn's disease patients in order to rapidly detect and treat the clinical relapses of the disease.

Mots-clés

Maladie de Crohn ; Azathioprine

Key- words

Crohn's disease; Azathioprine

Les corticoïdes représentent le traitement de première intention des poussées modérées à sévères de maladie de Crohn (1). L'effet des corticoïdes est le plus souvent favorable, avec obtention d'une rémission clinique dans 70 à 80% des cas. Cependant, la réponse aux corticoïdes peut ne pas être optimale, avec des proportions variables selon les études (2). La mauvaise réponse aux corticoïdes peut se traduire par une corticodépendance, caractérisée globalement par une réponse favorable au traitement d'attaque puis par une rechute clinique à la dégression ou 2 à 3 mois qui suivent l'arrêt des corticoïdes, soit par une corticorésistance, qui est caractérisée par l'absence de rémission clinique après au moins 3 semaines de corticoïdes à dose efficace (3).

Malgré l'hétérogénéité des définitions de ces deux entités dans la littérature, il s'agit d'un problème fréquent en pratique clinique, dont la prévalence a été estimée à 16% pour la corticodépendance et à 18% pour la corticorésistance dans notre expérience (4).

Dans la littérature, l'incidence de la corticodépendance varie entre 20% et 50% selon les études en fonction des schémas thérapeutiques utilisés et de la définition retenue (5, 6). La principale alternative thérapeutique recommandée devant une mauvaise réponse aux corticoïdes est représentée par les immunosuppresseurs, et notamment l'azathioprine, dont l'effet en matière de mise en rémission, de maintien de la rémission et de sevrage en corticoïdes a été bien établi (7).

Par ailleurs, et malgré son efficacité démontrée dans cette situation, il n'est pas rare d'être confronté à des poussées de la maladie survenant chez des malades bien observants à l'azathioprine, sans qu'un véritable échec de l'azathioprine ne soit décrété (8). Il existe peu d'études dans la littérature évaluant les facteurs d'échec à l'azathioprine chez ce sous groupe de patients. De même, les caractéristiques cliniques et évolutives des poussées sous azathioprine ont aussi été étudiées.

Le but de notre étude est d'évaluer les résultats du traitement par azathioprine à long terme en déterminant les taux cumulatifs de rechute, d'intervention, de recours aux corticoïdes chez les patients sous azathioprine, les facteurs prédictifs de chacun de ces trois événements et les caractéristiques des poussées de la maladie survenant sous azathioprine.

PATIENTS ET METHODES

Patients :

Nous avons revu dans notre étude tous les patients ayant une maladie de Crohn confirmée dans notre service sur des arguments cliniques, biologiques, endoscopiques, radiologiques et éventuellement histologiques et qui ont présenté au moins une poussée de leur maladie traitée par des corticoïdes par voie orale à la dose de 1mg/kg/j pendant au moins huit semaines. Nous avons dans un deuxième temps retenu les patients ayant présenté au moins une fois une mauvaise réponse au traitement corticoïde en l'occurrence une corticodépendance ou corticorésistance définies comme suit :

- Corticodépendance définie par l'apparition d'une rechute clinique après amélioration au bout de huit semaines de traitement d'attaque soit au cours de la dégression ou dans un délai de trois mois après l'arrêt des corticoïdes.

- Corticorésistance définie par l'absence d'amélioration clinique après au moins quatre semaines de traitement corticoïde bien conduit à la dose de 1 mg/kg/j.

Dans un troisième temps nous avons étudié de façon spécifique les malades qui ont été traités par azathioprine ou six-mercaptopurine devant cette mauvaise réponse à la corticothérapie et qui ont été mis en rémission sous traitement. Nous avons exclus les patients ayant reçu l'azathioprine pendant moins de six mois et les patients perdus de vue dans un délai de six mois après le début de l'azathioprine.

Méthodes :

Pour tous les malades inclus dans l'étude nous avons précisé les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et endoscopiques à l'aide d'un canevas préétabli. Nous avons précisé l'indication de l'azathioprine, le seuil de corticodépendance et le délai de corticorésistance.

L'attitude thérapeutique dans notre service vis-à-vis de ces malades était standardisée : chez les malades corticodépendants, la mise sous azathioprine était associée à l'augmentation de la dose des corticoïdes aux valeurs qui étaient associées à une rémission clinique.

Ces doses étaient maintenues deux à trois mois puis étaient suivies d'une dégression progressive. Chez les malades corticorésistants, la mise sous azathioprine était associée à l'arrêt des corticoïdes et éventuellement au recours à la chirurgie.

Nous avons recherché la survenue d'une rechute clinique sous traitement par azathioprine, le nombre de ces rechutes et leur délai par rapport au début du traitement. Nous avons aussi précisé le taux de remise sous corticoïdes de ces patients ainsi que le taux d'intervention ou de ré intervention chirurgicale après le début de traitement par azathioprine.

Nous avons par la suite recherché des facteurs prédictifs d'échec de l'azathioprine essentiellement en matière de rechute et d'intervention en nous basant sur les caractéristiques de la poussée initiale qui a conduit à la prescription de l'azathioprine. Nous avons aussi déterminé les caractéristiques des poussées survenant chez les patients sous azathioprine.

Etude statistique

Les données ont été saisies grâce au logiciel SPSS11.0. Les variables quantitatives ont été comparées par le test t de Student; les variables qualitatives ont été comparées par le test du Chi 2 ou le test exact de Fisher. Les fréquences cumulatives de rechute, d'intervention et de sevrage en corticoïdes ont été déterminées par les courbes de survie selon le modèle de Kaplan-Meier. La recherche des facteurs prédictifs a été conduite à l'aide d'une analyse uni variée initiale suivie par une analyse multi variée par une régression logistique selon le modèle de Cox après avoir transformé les variables quantitatives en variables qualitatives à l'aide de courbes ROC. Les différences étaient statistiquement significatives lorsque la probabilité P était inférieure ou égale à 0,05.

RESULTATS

Population étudiée :

Entre Janvier 1997 et Mai 2008 nous avons colligé 56 patients mis sous azathioprine devant une corticodépendance ou une corticorésistance et répondant à nos critères d'inclusion et d'exclusion. Notre population était subdivisée en 38 hommes (67%) et 18 femmes (33%) avec une moyenne d'âge de 37 ans. La localisation de la maladie de Crohn était le plus souvent iléo colique chez 28 patients (50%). L'azathioprine était indiquée devant une corticodépendance chez 46 (82%) patients et devant une corticorésistance chez 10 (18%) patients. Quarante quatre patients (78%) ont reçu initialement la dose de 2 mg/kg/j et 12 patients (22%) étaient initialement sous la dose de 2,5 mg/kg/j. L'ensemble des caractéristiques des malades figure sur le tableau 1. La mise en rémission était observée chez 50 parmi 56; soit 89% de nos patients.

Tableau 1 : Caractéristiques de la population étudiée

Paramètres	Fréquence
Age (ans)	37 (Extrêmes : 15-66)
Sexe (hommes/femmes)	38 (67%) /18 (33%)
tabagisme	26 (46%)
Localisation de la maladie	
Iléale /iléo colique /colique	8(14%)28(50%)20 (35%)
Nombre de poussées antérieures	3 (0 - 6)
Nombre de cures de corticoïdes antérieures	2 (0 - 4)
Durée d'évolution de la poussée (mois)	2 (0,5- 5)
Lésions anopérinéales (%)	11 (19%)
Manifestations extra intestinales (%)	20 (35%)
CDAI	240 (105 -383)
Corticodépendance	46 (82%)
Seuil de récurrence :	
40mg/j	32,6%
30mg/j	8,69%
25mg/j	17,39%
20mg/j	4,34%
10mg/j	13%
5mg/j	8,69%
Corticorésistance	10 (18%)
Délai de corticorésistance (semaines)	5 (2 -9)
Dose de l'azathioprine	
(2mg/kg /j / 2,5 mg/kg/j)	44 (78%) / 12 (22%)
Suivi par rapport à la date de mise sous	
azathioprine (mois)	60 (6 -132)
Suivi total (mois)	87 (9 - 300)

Résultats à long terme :

1 - Rechutes sous azathioprine :

Une rechute a été observée chez 30 patients parmi les 50 mis en rémission (soit 60%). La fréquence actuarielle de rechute sous azathioprine était de 38% à 1 an, 65% à 5 ans et 75% à 10 ans de traitement (figure 1). Le recours à la corticothérapie a été observé chez 21 patients parmi les 50 mis en rémission (42%). La fréquence actuarielle de recours à la corticothérapie chez les patients sous azathioprine était de 25% à un an, 50% à 5 ans et 62% à 10 ans de traitement (figure 2).

Figure 1 : Courbe de survie actuarielle sans rechute sous azathioprine

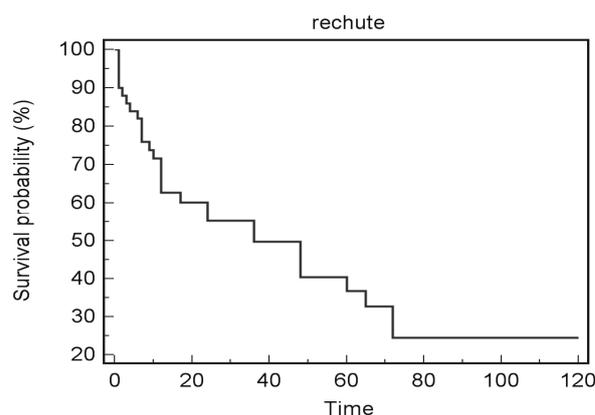
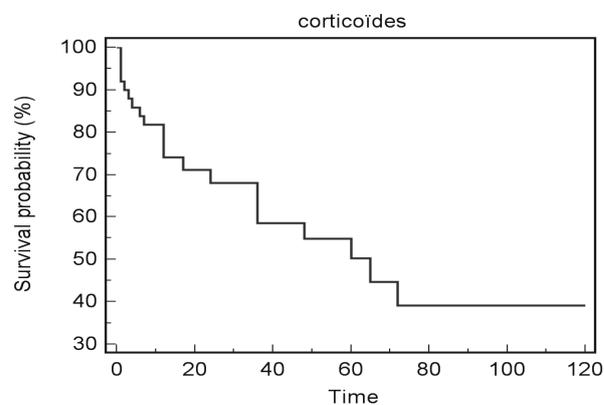


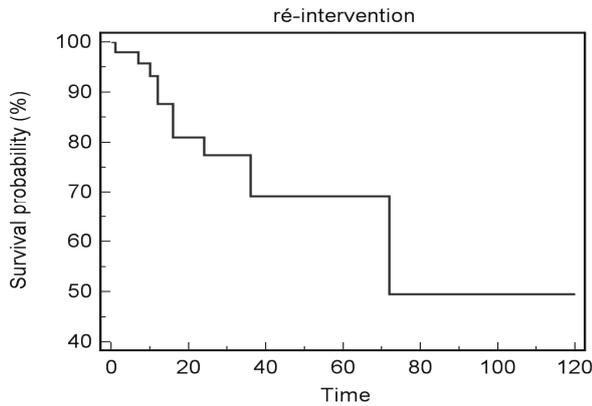
Figure 2 : Courbe de survie actuarielle sans recours aux corticoïdes



2 - Recours à la chirurgie :

Le recours à la chirurgie a eu lieu chez 12 parmi les 50 patients mis en rémission (soit 24%) : Une résection iléocolique était réalisée chez sept patients indiquée devant une sténose iléale symptomatique chez six patients et une perforation iléale chez un patient. Trois patients ont eu une colectomie subtotalisée indiquée devant une sténose colique droite. Deux patients ont eu un drainage chirurgical d'un abcès de la fosse iliaque droite. La fréquence actuarielle de recours à la chirurgie était de 13% à un an, 33% à 5 ans et 53% à 10 ans de traitement (figure 3).

Figure 3 : Courbe de survie actuarielle sans recours à la chirurgie



3- Facteurs prédictifs de rechute sous azathioprine :

Les paramètres qualitatifs et quantitatifs étudiés sont résumés par les tableaux 2 et 3. La durée de traitement par azathioprine était le seul facteur prédictif de rechute sous azathioprine.

Tableau 2 : Facteurs prédictifs de rechute sous azathioprine : Paramètres qualitatifs

Paramètres	Rechute : oui		P
	N=30	Rechute : non N=20	
Sexe (H/F)	21 / 9	12 / 8	0,54
Tabac oui/non	13/17	9/11	1
Localisation			
Iléale/iléo colique/colique	3/18/9	4/9/7	0,48
Corticodépendance (%)	24 (80%)	17 (85%)	0,72
Corticorésistance (%)	6 (20%)	3 (15%)	0,72
Lésions anopérinéales (%)	5 (17%)	5 (25%)	0,49
Manifestations extraintestinales (%)	12 (40%)	7 (35%)	0,77
Diarhée (%)	29 (96%)	20 (100%)	1
Fièvre (%)	4 (14%)	10 (50%)	0,69
Amalgissement (%)	15 (50%)	20 (100%)	1
Douleur (%)	29 (97%)	14 / 6	1
Dose (2mg/kg/j , 2,5mg/kg/j)	25 / 5	19 (95%)	0,31
Observance (%)	25 (84%)	3 (15%)	0,38
Effets indésirables (%)	1 (4%)		0,28

L'étude de la variable « durée de traitement par azathioprine » par les courbes ROC a permis de déterminer la valeur seuil de 36 mois, avec une sensibilité de 93,3% et une spécificité de 50% pour la prédiction de la rechute sous azathioprine (Figure 4).

4- Caractéristiques des poussées survenant sous azathioprine :

Les poussées survenant sous azathioprine étaient légères à modérées chez 28 patients (93%) et sévères chez 2 patients

(7%). Les traitements reçus étaient les corticoïdes chez 21 patients (70%) et les salicylés chez 5 patients (17%). Le nombre de rechutes par patient est représenté sur le tableau 4.

Tableau 3 : Facteurs prédictifs de rechute sous azathioprine : Paramètres quantitatifs

Paramètres	Rechute : oui		P
	N=30	Rechute : non N=20	
Age (ans)	35,2 + 11,8	40,2 + 12,2	0,15
Durée de traitement par azathioprine (mois)	78 + 28	54 + 41	0,021
Nombre de résections antérieures	1	0	0,15
Nombre de poussées antérieures	1,8 + 1,7	2,2 + 1,3	0,39
Nombre de cures de corticoïdes antérieurs	0,9 + 1,1	1,25 + 0,7	0,23
Durée d'évolution de la poussée (mois)	2,2 + 1,2	1,7 + 1,2	0,21
VS (mm à la 1ère heure)	57 + 26	56 + 31	0,9
CRP (mg/l)	69 + 45	69 + 44	0,9
Taux d'albumine (g/l)	27 + 4	29 + 4	0,25
Taux d'hémoglobine (g/dl)	10 + 2	10 + 2	0,96
Taux de plaquettes (Eléments/mm3)	422000 ± 146000	391000 ± 127000	0,44
Taux de globules blancs (Eléments/mm3)	9100 ± 3000	10300 ± 1800	0,25
Taux de calcémie corrigé (mg/l)	101 + 8	96 + 8	0,06
CDAI	250 + 67	225 + 81	0,25
Longueur de l'atteinte grêlique (cm)	26 + 33	19 + 26	0,47
Seuil de corticodépendance (mg/j)	16 + 15	12 + 14	0,46
Délai de corticorésistance (semaine)	4 + 2	7 + 2	0,17

Figure 4 : Courbe ROC de sensibilité et de spécificité de la variable « Durée de traitement par azathioprine »

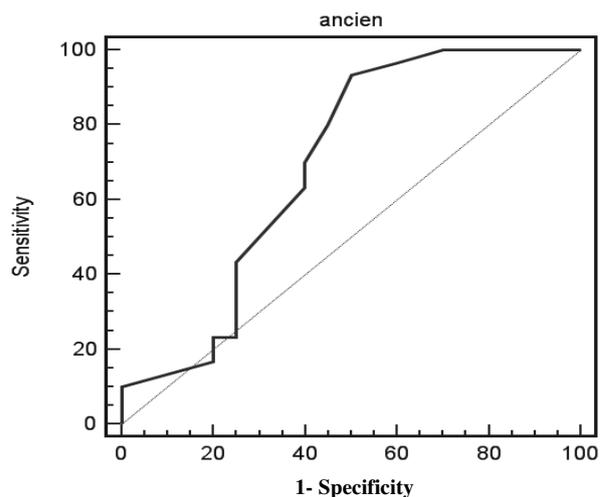


Tableau 4 : Nombre de poussées par patients

Nombre de rechutes	1	2	3	4	5	6
Nombre de patients	23	3	2	1	0	1
Fréquence	77%	10%	7%	3%		3%

DISCUSSION

Notre étude rétrospective a montré que le traitement des malades corticodépendants et corticorésistants par azathioprine permettait une mise en rémission clinique dans 89% des cas. Cependant, nous avons retrouvé un taux important de rechutes sous azathioprine, estimé à 65% à 5 ans; les poussées survenant sous traitement étaient le plus souvent légères à modérées. Malheureusement, nous avons retrouvé très peu de facteurs prédictifs d'une mauvaise réponse à l'azathioprine chez nos patients. L'objectif à court terme de la mise de la maladie de Crohn corticodépendante et corticorésistante sous azathioprine est l'obtention d'une rémission clinique. Ce traitement doit en fait avoir un autre objectif, qui est celui du maintien de la rémission, chose qui doit être obtenue au prix d'une prise au long cours de l'azathioprine.

Dès les premières études prospectives randomisées versus placebo, l'efficacité de l'azathioprine en matière de maintien de la rémission était bien établie. En effet dans l'étude de Candy et al en 1995, ce taux était de 42% dans le groupe azathioprine versus 7% dans le groupe placebo (9). Dans la méta analyse de Pearson, le taux de maintien de la rémission était de 67% sous azathioprine, avec un OR de 2,27 par rapport au placebo (7), ce qui rejoint les résultats de l'étude du GETAID, qui a montré un taux de maintien de la rémission de 91% et de 68% à 5 ans (10). Dans notre étude, le taux des malades maintenus en rémission sous azathioprine était de 62% à 1 an et seulement de 35% à 5 ans et de 25% à 10 ans. Nos résultats sont en fait beaucoup moins bons que ceux retrouvés dans une méta analyse récente publiée dans Cochrane Data Base en 2009. En effet, cette méta analyse de sept essais randomisés versus placebo a montré un taux de maintien de la rémission de 71% sous azathioprine, un OR de 2,32 (1,55 - 3,49) par rapport au placebo et un nombre de patients à traiter de six mais les délais d'évaluation étaient différents d'une étude à l'autre (11).

Les taux relativement bas retrouvés dans notre série sont certainement dus à la définition de la rechute que nous avons adopté, puisque nous avons considéré toutes les poussées qui sont survenues sous traitement, indépendamment de leur sévérité, à la différence de certaines études qui n'ont retenu que les poussées modérées à sévères ou nécessitant le recours à une corticothérapie, à un traitement par infliximab ou à un traitement chirurgical. Les résultats de l'étude de Pinto et al confirment cette hypothèse (12). En effet, dans cette étude qui a défini la rechute de la même manière que nous, les taux de

maintien de la rémission étaient comparables aux nôtres, soit 61% à 1 an et 40% à 5 ans (12). D'ailleurs, si on ne retenait que les poussées ayant nécessité un traitement corticoïde, le maintien de la rémission dans notre étude serait de 75% à 1 an et de 50% à 5 ans ce qui se rapproche des résultats de la méta analyse de Prefontaine et al. (11).

Les ré interventions ont été par contre rarement des «end point» dans les études sur l'azathioprine au cours de la maladie de Crohn. Le recours à la chirurgie dans notre série était relativement faible (13% à 1 an, 33% à 5 ans), ce qui correspond aux résultats de Gisbert et al qui ont retrouvé un taux de recours à la chirurgie, toutes indications et tous gestes confondus dans 12% des cas sous azathioprine (13).

Concernant la sévérité de poussées survenues sous traitement, nous avons remarqué qu'elles étaient légères à modérées dans la majorité des cas. Peu d'études ont évalué la sévérité des poussées survenant sous azathioprine. Dans l'étude de Chebli et al (14), qui n'a porté que sur 69 patients corticodépendants mis sous azathioprine pendant au moins 7 ans, les poussées étaient légères à modérées dans 90% des cas, ce qui rejoint nos résultats.

De ce fait, et malgré l'absence de données suffisantes dans la littérature, nous pouvons dire que la survenue d'une poussée légère à modérée ne doit pas constituer un échec de ce traitement et ne doit pas inciter à l'arrêt de l'azathioprine et à son remplacement par un autre traitement. Par contre, la survenue d'une ou de plusieurs poussées sévères, éventuellement nécessitant une cure de corticoïdes ou un traitement chirurgical, devrait faire poser le diagnostic d'échec de l'azathioprine.

D'ailleurs, nous avons remarqué que la majorité des patients ayant rechuté sous azathioprine et ayant nécessité le recours aux corticoïdes, avaient besoin d'une seule cure de corticoïdes durant leur suivi. Cependant, six de nos malades ont reçu plus d'une cure de corticoïdes, tout en continuant le traitement par azathioprine. Chez ces malades, l'arrêt de l'azathioprine et son remplacement par le methotrexate ou l'infliximab aurait certainement dû être envisagé.

Plusieurs auteurs ont essayé de dégager des facteurs de mauvaise réponse à l'azathioprine au cours de la maladie de Crohn. En 1995 et à travers une série rétrospective de 157 patients sous azathioprine, le groupe du GETAID a déterminé certains facteurs prédictifs de rechute sous azathioprine à savoir le sexe féminin, l'âge jeune, une mise en rémission difficile durant plus que 6 mois et une durée de rémission inférieure à 4 ans (10). Peter et al, à travers une série prospective ont aussi constaté que le jeune âge était un facteur prédictif indépendant de rechute sous azathioprine (15). En 2005, le groupe du GETAID a retenu d'autres facteurs prédictifs de rechute sous azathioprine à savoir une CRP supérieure à 20mg/l, un taux d'hémoglobine inférieure à 12g/dl à l'arrêt de la corticothérapie et une durée de rémission sans corticoïdes inférieure à 50 mois (16). Fraser et al. ont retrouvé d'autres facteurs prédictifs de maintien de la rémission, à savoir un taux de globules blancs inférieure à 5000 /mm³ et la localisation colique de la maladie (17). Dans notre série, le seul facteur prédictif de rechute retrouvé était une durée de traitement par azathioprine

supérieur à 36 mois. Ceci peut être expliqué par l'histoire naturelle de la maladie ou par l'atténuation progressive de l'effet immuno-modulateur de l'azathioprine après 3-4 ans (14)

CONCLUSION

Notre étude, bien que rétrospective et non contrôlée, a permis une évaluation de notre prise en charge des malades corticodépendants et corticorésistants mis sous azathioprine.

Malgré des résultats excellents à court terme, la détérioration de nos résultats à long terme doit inciter à une grande prudence vis-à-vis de ces malades ainsi qu'à une surveillance étroite afin de détecter précocement la survenue d'une rechute.

Notre étude doit certainement être poursuivie, d'une part pour essayer de trouver d'autres facteurs prédictifs de mauvaise réponse à l'azathioprine et d'autre part pour évaluer l'efficacité du traitement de seconde ligne chez les patients réfractaires à l'azathioprine.

Références

1. Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH, Griffith AM. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;2:CD006792.
2. Rutgeerts P. The limitations of corticosteroid therapy in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1515-25.
3. Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2001;121:255-60.
4. Karoui S, Ben Yaghlène L, Fekih M, Boubaker J, Filali A. Corticodépendance et corticorésistance au cours de la maladie de Crohn: Prévalence et facteurs prédictifs. *Tunis Med* 2003 ;81 :15-19.
5. Modigliani R, Mary JY, Simon JF, Gender JP, and the GETAID. Clinical, biological and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease: evolution on prednisolone. *Gastroenterology* 1990; 98:811-8.
6. Lemann M, Bonhome P, Bitoun A. Traitement de la maladie de Crohn par l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine : Etude rétrospective chez 126 malades. *Gastroenterol Clin Biol* 1990;14: 548-54.
7. Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn's disease: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995;123:132-42.
8. Dubinsky MC. Azathioprine, 6-Mercaptopurine in Inflammatory Bowel Disease: Pharmacology, efficacy and safety. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:731-43.
9. Candy S, Wright J, Gerber M. A Controlled double blind study of azathioprine in the management of Crohn's disease, *Gut* 1995;37:674-78.
10. Bouhnik Y, Lemann M, Mary JY. Long term follow -up pf patients with Crohn's disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Lancet* 1996;347:215-9.
11. Prefontaine E, Sutherland LR, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease *Cochrane Database Syst Review* 2009;21 CD000067. Review.
12. Pinto AL, Chebli LA, Ribeiro MS. Azathioprine therapy in steroid- dependent patients with Crohn's disease: results of a 10-year longitudinal follow-up study. *Med Sci Monit* 2009;15:119-26.
13. Gisbert JP, Nino P, Cara C. Comparative effectiveness of azathioprine in Crohn's disease and ulcerative colitis: prospective, long-term, follow- up study of 394 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 228-38.
14. Chebli J M, Gaburri P D, Flavio A. Long term results with azathioprine therapy in patients corticosteroid_dependent Crohn's disease: open-label prospective study *Gastroenterology* 2007;22:268-74.
15. Peter S, Kim MD, Zlatanovic J. Optimum duration of treatment with 6-mercaptopurine for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94: 3255-57.
16. Lemann M, Mary JY, Colombel JF (GETAID). A Randomized, double blind, controlled withdrawal Trial in Crohn's disease patients in long -term remission on azathioprine. *Gastroenterology* 2005;128:1812-18.
17. Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP .The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review. *Gut* 2002; 50: 485-89.