

Éditorial

Ce premier numéro de *MICI digest* n'est en fait que la continuité des suppléments MICI de la Lettre du CREGG dont le premier numéro remonte à l'année 2001.

2003 a été une année sans le bulletin habituel de la Commission MICI du CREGG. 2003 fut-elle une année sans nouveauté sur les MICI ? N'y a-t-il eu aucun congrès sur les MICI ? La Commission MICI du CREGG s'est-elle évaporée ? Sans hésiter, on peut répondre NON à ces différentes questions.

Aucune excuse à invoquer. Comme chacun d'entre nous : beaucoup de travail, de moins en moins de temps de liberté et puis, également, une question que nous nous posons tous au sein de la Commission MICI mais aussi au sein du CREGG, est-ce que ce type d'information vous intéresse ? Que pensez-vous des autres publications faites par le CREGG : *Cancéro digest*, *Hépto digest*, *la Lettre du CREGG* avec le résumé de l'AGA 2004 ? Souhaitez-vous d'autres types d'information ? Comme vous, nous avons une activité professionnelle qui occupe la plus grande partie de notre temps, comme vous nous avons des obligations familiales, mais nous avons décidé d'essayer d'améliorer la communication, mais celle-ci vous satisfait-elle ? Nous souhaiterions vivement avoir un retour de votre impression, de vos besoins. Nous sommes là pour vous apporter une aide. Le site du CREGG (www.cregg.org) vous permet de faire toutes ces propositions et, malheureusement, actuellement nous n'avons aucun retour. Nous comptons sur vous.

L'ensemble de la Commission et le Conseil d'Administration du CREGG tiennent à vous remercier pour votre participation active à l'**Observatoire MICI**. Initié par le bureau du CREGG, piloté par P. Lévy, cet Observatoire avait pour but de prouver l'implication des HGE dans la prise en charge des MICI. Grâce à la participation d'un grand nombre d'entre vous et de l'ensemble de la gastro-entérologie libérale, nous avons pu recueillir, sur une période de 2 semaines, 1 175 fiches patients. Les membres du Comité de pilotage (Ph. Guyot, Ph. Houcke, J. Lapuelle, P. Lévy, B. Richard-Molard, G. Tucat) ont ainsi pu analyser une multitude de paramètres dont plusieurs publications sont programmées dans les mois à venir. La diffusion de ces données, à notre sens, ne peut qu'être une mise en valeur de l'HGE

libérale. Nous prouvons, non seulement, que nous existons mais, également, que nous sommes capables, tout comme les hospitaliers, d'apporter des données parfois méconnues de nos hospitalo-universitaires.

Dans ce numéro de *MICI digest* vous retrouverez :

- Les références incontournables et les guidelines

Il s'agit là des références des articles récents que tout gastro-entérologue devrait posséder dans sa bibliothèque. Elles n'occupent qu'une place limitée, et permettent à chacun de prendre en charge au mieux ses patients. Cette liste inclut celles parues dans les précédents suppléments MICI.

- Les résumés des congrès MICI

C'est la synthèse des congrès. Ces résumés paraissent régulièrement dans le « *Journal Faxé* » sous forme abrégée et, de façon plus détaillée, sous la rubrique MICI du site du GREGG (www.cregg.org).

- Les références de l'année

MICI digest doit permettre au gastro-entérologue libéral de disposer des références « immanquables » qu'il aurait dû avoir lues dans l'année concernant les MICI. Elles sont présentées accompagnées d'un bref résumé ayant, pour seul objectif, d'inciter le lecteur à se procurer l'article, soit sur Internet, soit avec l'aide de nos partenaires de l'industrie pharmaceutique.

Nous espérons que cette nouvelle mouture du « *Bulletin MICI* » vous apportera satisfaction. L'ensemble des membres de la Commission tient à remercier les partenaires de l'industrie qui continuent à la soutenir : les laboratoires AstraZeneca, Axcan Pharma, Celltech, Ferring et Norgine Pharma. Sans eux, la Commission ne pourrait fonctionner.

Il faut également rappeler que la Commission MICI participe à l'élaboration du **Séminaire « MICI : Pratique quotidienne »** qui se déroulera les 3 et 4 décembre 2004 à Paris, organisé par la FMC-HGE sous l'égide de l'AFORSPE.

Sommaire

Les Références MICI incontournables et les guidelines

Les MICI dans les différents Congrès : Comptes rendus par les membres de la commission MICI

- Les MICI à l'UEWG 2003
- Les MICI au 6^e symposium IBD 2003
- Les MICI aux Journées Francophones 2004
- Les MICI à l'AGA 2004

Les Résumés des Références MICI essentielles des 12 derniers mois

- NORGARD B., FONAGER K., PEDERSEN L., JACOBSEN B.A., SORENSEN H.T. **Birth outcome in women exposed to 5-aminosalicylic acid during pregnancy: a Danish cohort study.** *Gut* 2003; 52:243-247
- HERRERIAS J.M., CAUNEDO A., RODRIGUEZ-TELLEZ M., PELLICER F., HERRERIAS J.M. Jr. **Capsule endoscopy in patients with suspected Crohn's disease and negative endoscopy.** *Endoscopy* 2003; 35:564-568
- BIANCONE L., FIORI R., TOSTI C., MARINETTI A., CATARINACCI M., DE NIGRIS F., SIMONETTI G., PALLONE F. **Virtual colonoscopy compared with conventional colonoscopy for stricturing postoperative recurrence in Crohn's disease.** *Inflamm Bowel Dis* 2003; 9:343-350
- MESSMANN H., ENDLICHER E., FREUNEK G., RUMMELE P., SCHOLMERICH J., KNUCHEL R. **Fluorescence endoscopy for the detection of low and high grade dysplasia in ulcerative colitis using systemic or local 5-aminolaevulinic acid sensitisation.** *Gut* 2003; 52:1003-1007
- FOSTER R.A., ZANDER D.S., MERGO P.J., VALENTINE J.F. **Mesalamine-Related Lung Disease: Clinical, Radiographic, and Pathologic Manifestations.** *Inflammatory Bowel Dis* 2003; 9:308-315
- RYAN B.M., RUSSEL M.G.V.M., LANGHOLZ E., STOCKBRUGGER R.W. **Aminosalicylates and Colorectal Cancer in IBD: A Not-So Bitter Pill to Swallow.** *Am J Gastroenterol* 2003; 98:1682-1687
- SUMMERS R.W., ELLIOTT D.E., QADIR K., URBAN J.F. Jr, THOMPSON R., WEINSTOCK J.V. **Trichuris suis seems to be safe and possibly effective in the treatment of inflammatory bowel disease.** *Am J Gastroenterol* 2003; 98:2034-2041
- ULLMAN T., CROOG V., HARPAZ N., SACHAR D., ITZKOWITZ S. **Progression of flat low-grade dysplasia to advanced neoplasia in patients with ulcerative colitis.** *Gastroenterology* 2003; 125:1311-1319
- MANGUSO F., SANGES P.D.M., STAIANO T., GARGIULO S., NASTRO P., GARGANO D., SOMMA P., MANSUETO G., PELUSO R., SCARPA R., D'ARMIENTO F.P., ASTARITA P.D.C., AYALA F., RENDA A., MAZZACCA G., D'ARIENZO A. **Cigarette smoking and appendectomy are risk factors for extraintestinal manifestations in ulcerative colitis.** *Am J Gastroenterol* 2004; 327-334
- LICHTENSTEIN G.R., YAN S., BALA M., HANAUER S. **Remission in patients with Crohn's disease is associated with improvement in employment and quality of life and a decrease in hospitalizations and surgeries.** *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 91-96
- DE JONG D.J., GOULLET M., NABER T.H. **Side effects of azathioprine in patients with Crohn's disease.** *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16:207-212
- LOFTUS JR E.V., KANE S.V., BJORKMAN D. **Systematic review: short-term adverse effects of 5-aminosalicylic acid agents in the treatment of ulcerative colitis.** *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19:179-189
- HUNTER M.M., MCKAY D.M. **Review article: helminths as therapeutic agents for inflammatory bowel disease.** *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19:167-177
- BIANCONE L., TOSTI C., GEREMIA A., FINA D., PETRUZZIELO C., EMERENZIANI S., PALLONE F. **Rofecoxib and early relapse of inflammatory bowel disease: an open-label trial.** *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19:755-764
- REINISCH W., MIEHSLER W., DEJACO C., HARRER M., WALDHOER T., LICHTENBERGER C., VOGELSANG H. **An open-label trial of the selective cyclo-oxygenase-inhibitor, rofecoxib, in inflammatory bowel disease-associated periperical arthritis and arthralgias.** *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:1371-1380
- WRIGHT S., SANDERS D.S., LOBO A.J., LENNARD L. **Clinical significance of azathioprine active metabolite concentrations in inflammatory bowel disease.** *Gut* 2004; 53:1123-1128
- JOHNSON P., RICHARD C., RAVID A., SPENCER L., PINTO E., HANNA M., COHEN Z., MCLEOD R. **Female infertility after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis.** *Dis Colon Rectum* 2004; 47:1119-1126
- SANDBORN W.J., FAUBION W.A. **Biologics in inflammatory bowel disease: how much progress have we made?** *Gut* 2004; 53:1366-1373
- HANAUER S.B., KORELITZ B.I., RUTGEERTS P., PEPPERCORN M.A., THISTED R.A., COHEN R.D., PRESENT D.H. **Post-operative maintenance of Crohn's disease remission with 6-mercaptopurine, mesalamine or placebo: A two-year trial.** *Gastroenterology* 2004; 127:723-729
- ARDIZZONE S., MACONI G., SAMPIETRO G.M., RUSSO A.G., RADICE E., COLOMBO E., IMBESI V., MOLTENI M., DANELLI P.G., TASCHIERI A.M., PORRO G.B. **Azathioprine and mesalamine for prevention of relapse after conservative surgery for Crohn's disease.** *Gastroenterology* 2004; 127:730-739

Secrétaire de rédaction :

Gilbert TUCAT (Paris)

Comité de rédaction :

Michel BOUGNOL (Perpignan), Marc BRUN (Irigny), Denis CONSTANTINI (Corbeil), Denis CORCOS (Narbonne), Philippe DUBOIS (Angers), Philippe FALLOURD (Paris), Michel GOMPEL (Montélimar), Hani HOBALLAH (Marseille), Patrick LEVY (Strasbourg), Bernard LJUNGGREN (Nice), Jean ROGER (Armentières), Gérard SCHENOWITZ (Nice), Luc VANDROMME (Reims)

Le comité de rédaction de *MICI digest* souhaite recueillir vos impressions, vos remarques et vos critiques sur ce numéro ainsi que vos suggestions pour les numéros futurs, ceci afin d'améliorer ce bulletin d'information et de l'adapter au besoin de ses lecteurs. N'hésitez pas à nous contacter par mail : gtucat@club-internet.fr



ALN
Editions

ALN ÉDITIONS 127, RUE SAINT-DIZIER 54000 NANCY

Les Références MICI incontournables et les Guidelines : (avec les références publiées dans les 2 précédents Suppléments MICI de *la Lettre du CREGG*)

- KORNBLUTH A., SACHAR D.B. **Ulcerative Colitis practice guidelines in adults.** *Am J Gastroenterol* 1997; 92:204-211. *Les guidelines de l'American College of Gastroenterology sur la RCH* (119 références)
- LAMERS C.B., GRIFFIOEN G., VAN HOGZAND R.A. *et al.* **Azathioprine: an update on clinical efficacy and safety in Inflammatory Bowel Disease.** *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1999; 230: 111-115
- SANDS B.E. **Therapy of Inflammatory Bowel Disease.** *Gastroenterology* 2000; 118:568-582 (144 références)
- LICHTENSTEIN G.R. **Treatment of fistulizing Crohn's Disease.** *Gastroenterology* 2000; 119: 1132-1147 (111 références)
- SCOTT E.M., GAYWOOD I., SCOTT B.B. **Guidelines for osteoporosis in coeliac disease and Inflammatory Bowel Disease.** *Gut* 2000; 46 (Suppl D):i1-i8 (111 références)
- ACHKAR J.P., HANAUER S.B. **Medical therapy to reduce postoperative Crohn's disease recurrence.** *Am J Gastroenterol* 2000; 5:1139-1146 (51 références)
- HANAUER S.B., SANDBORN W., and The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. **Management of Crohn's Disease in Adults.** *Am J Gastroenterol* 2001; 96:635-643. *Les Guidelines de l'American College* (128 références)
- SHANAHAN F. **Inflammatory Bowel Disease: immunodiagnosics, immunotherapeutics, and ecotherapeutics.** *Gastroenterology* 2001; 120: 622-635 (124 références)
- CAMPIERI M., GIONCHETTI P. **Bacteria as the cause of Ulcerative Colitis.** *Gut* 2001; 48:132-13 (70 références)
- KLOTZ U. **The role of aminosalicylates at the beginning of the new millennium in the treatment of chronic Inflammatory Bowel Disease.** *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 5:353-62 (137 références)
- SCHWARTZ D.A., PEMBERTON J.H., SANDBORN W.J. **Diagnosis and treatment of perianal fistulas in Crohn's Disease.** *Ann Intern Med* 2001; 135:906-918 (123 références)
- MODIGLIANI R. **Medical management of fulminant colitis.** *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8:129-134 (40 références)
- KATZ J.A., PORE G. **Inflammatory bowel disease and pregnancy.** *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7:146-157 (107 références)
- SCHREIBER S., CAMPIERI M., COLOMBEL J.F. *et al.* **Use of anti-tumour necrosis factor agents in Inflammatory Bowel Disease. European guidelines for 2001-2003.** *Int J Colorect Dis* 2001; 16:1-11
- GISBERT J.P., GOMOLLON F., MATE J., PAJARES J.M. **Role of 5-aminosalicylic acid (5-ASA) in treatment of inflammatory bowel disease: a systematic review.** *Dig Dis Sci* 2002; 47:471-488
- GURLAND B.H. & WEXNER S.D. **Laparoscopic surgery for Inflammatory Bowel Disease: Results of the past decade.** *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8:46-54 (48 références)
- SANDBORN W.J., FEAGAN B.G., HANAUER S.B. *et al.* **A review of activity indices and efficacy endpoint for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's Disease.** *Gastroenterology* 2002; 122:512-530 (115 références)
- LEVY C., Tremaine W.J. **Management of internal fistulas in Crohn's Disease.** *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8:106-111 (44 références)
- SANDBORN W.J., TARGAN S.R. **Biologic therapy of Inflammatory Bowel Disease.** *Gastroenterology* 2002; 122:1592-1608 (144 références)
- MAHADEVAN U., SANDBORN W.J. **Diagnosis and Management of pouchitis.** *Gastroenterology* 2003; 124:1636-1650 (142 références)
- HANAUER S.B., PRESENT D.H. **The State of the Art in the Management of Inflammatory Bowel Disease.** *Reviews in Gastroenterology disorders* 2003; 3:81-92 (62 références)
- Maladie de Crohn.** *Acta Endoscopica* 2003; 2: 199-248 – 1 édito (FIASSE R.), 5 articles, (196 références)
- LOFTUS E.V. Jr **Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences.** *Gastroenterology* 2004; 126:1504-1517 (177 références)
- KIM S.C., FERRY G.D. **Inflammatory bowel disease in pediatric and adolescent patients: clinical, therapeutic, and psychosocial considerations.** *Gastroenterology* 2004; 126: 1550-1560 (78 références)
- HOMMES D.W., VAN DEVENTER S.J.H. **Endoscopy in inflammatory bowel disease.** *Gastroenterology* 2004; 126:1561-1573 (61 références)
- EGAN L.J., SANDBORN W.J. **Advances in the treatment of Crohn's disease.** *Gastroenterology* 2004; 126:1574-1581 (58 références)
- MICI.** *Acta Endoscopica* 2004; 2:179-236 – 5 articles (233 références)
- HANAUER S.B. **Medical Therapy for ulcerative colitis 2004.** *Gastroenterology* 2004; 126: 1582-1592 (132 références)

29. LARSON D.W., PEMBERTON J.H. **Current concepts and controversies in surgery for IBD.** *Gastroenterology* 2004; 126:1611-1619 (124 références)
30. ITZKOWITZ S.H., NOAM HARPAZ N. **Diagnosis and management of dysplasia in patients with inflammatory bowel diseases.** *Gastroenterology* 2004; 126:1634-1648 (84 références)
31. BERNSTEIN C.N., LESLIE W.D. **Osteoporosis and inflammatory bowel disease.** *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19:941-952
32. SCHWARTZ D.A., HERDMAN C.R. **The medical treatment of Crohn's perianal fistulas.** *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19:953-967
33. CARTER M.J., LOBO A.J., TRAVIS S.P.L. **Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults.** *Gut* 2004; 53 (Suppl V):v1-v16 (152 références)

Les MICI dans les différents congrès

LES MICI A L'UEGW 2003

La dernière UEGW a été riche en publications sur les MICI. Tous les volets de ces affections ont été abordés, qu'il s'agisse de recherche fondamentale, d'épidémiologie et, bien évidemment, des résultats des différentes thérapeutiques.

Les publications concernant le gène CARD15 restent importantes et il semble se préciser que si les principales mutations du gène (R720W, G908R, et 1007fs) sont retrouvées fréquemment au cours de la MC en Europe occidentale et en Amérique du Nord, des mutations différentes sont présentes en Asie, en Afrique mais, également, que la répartition est différente dans certaines régions d'Europe. Ainsi, dans le Nord-ouest de l'Espagne, la fréquence de ces mutations, significativement plus importante que chez des témoins, l'est nettement moins que dans les séries rapportées par les auteurs français, belges, américains. Si certains profils de la maladie semblent associés à une mutation du gène CARD15 (les MC porteurs d'une double mutation auraient plus souvent des granulomes, moins de localisation colique, plus de fistules, et débuteraient leur maladie plus tôt). H. Peters *et al.* (Gand) ont montré que chez les MC ayant une sacro-iliite radiologique, des mutations du gène CARD15, associées à un haut titre d'ASCA, seraient observées plus fréquemment que chez les MC sans sacro-iliite. La génétique pourrait également rendre compte des constations faites par L. Caserta *et al.* (Naples). Ces auteurs ont montré que la fréquence des cancers, chez les apparentés du 1^{er} degré de malades porteurs de MC, était plus élevée mais de façon non significative ; toutefois, le nombre de cancers du sein chez les mères et sœurs de patients porteurs de MC atteint 2,4 % contre 1,1 % attendu, soit un risque relatif de 2,3 %.

A.K. Shetty *et al.* (Londres), dans une étude prospective portant sur 888 patients porteurs de MICI, ont montré une augmentation de la fréquence de la sclérose en plaques (0,8 %) par rapport à une population témoin ; il en est de même pour les neuropathies périphériques (1,4 %), l'épilepsie (1,6 %). En revanche, migraine, myasthénie et surdité ne paraissent pas significativement plus fréquentes que dans une population témoin.

En ce qui concerne l'épidémiologie des MICI, il semble que l'incidence de la MC et de la RCH évolue de

façon différente suivant les régions. Ainsi, T.R. Card *et al.* (Derby) confirment les différents travaux récemment publiés qui montrent que l'incidence de la MC a cessé d'augmenter et que le pic d'incidence serait survenu entre 1976 et 1990. F. Molinie (Lille), au contraire, montre avec les données du registre EPI-MAD que l'incidence de la MC a augmenté de 27 % dans les 12 dernières années dans le Nord-est de la France, tandis que, durant la même période, l'incidence de la RCH a diminué de 17 %. Ainsi, des facteurs environnementaux pourraient encore agir dans le Nord-est de la France. Une augmentation analogue de l'incidence de la MC, mais également de la RCH, est observée dans le Comté de Jutland par B.A. Jacobsen *et al.* (Aalborg).

Capsule et échographie semblent promis à un développement dans la prise en charge de la MC. Dans une étude portant sur 35 patients suspects de MC et comparant la capsule, l'entéroscanner (CT) et le transit du grêle, R. Eliakim *et al.* (Haïfa) ont montré que la capsule :

- permet de confirmer le diagnostic établi par les autres méthodes dans 25 % des cas ;
- montre une extension plus importante de la maladie dans 17 % des cas ;
- permet d'affirmer un diagnostic méconnu dans 22 % des cas ;
- élimine le diagnostic dans 28 % des cas ;
- permet de faire un autre diagnostic dans 20 % des cas. L'utilisation de 300 à 800 ml de PEG permet une distension de la lumière intestinale qui favorise l'exploration du grêle par échographie. F. Parente *et al.* (Milan) ont utilisé cette technique chez 72 MC et l'ont comparée à l'échographie standard et au transit du grêle. L'utilisation d'un contraste permet de faire passer la sensibilité dans la détection des sténoses de 77 à 86 %. Pour déterminer l'extension de la maladie, le coefficient de corrélation entre l'échographie standard, et avec utilisation de contraste, passe de 0,78 à 0,93 ce qui pourrait en faire, sous réserve de son caractère opérateur dépendant, une technique quasiment comparable au transit du grêle. Les mêmes auteurs montrent, dans une étude portant sur 102 MC ayant subi une résection intestinale, que l'échographie est également capable, en soulignant un épaississement de la muqueuse de plus de 7 mm, 6 à 12 mois après l'intervention (épaisseur normale : inférieure à

5 mm), d'identifier précocement les patients à haut risque de récurrence.

Comme à l'habitude, les publications abordant la thérapeutique ont été nombreuses, tant en ce qui concerne les traitements usuels que les nouveautés.

Déjà abordé à l'AGA, mais sur un nombre restreint de patients, le rôle des hémaphères a de nouveau été évoqué par les auteurs japonais. En réduisant le nombre de granulocytes et de macrophages, les hémaphères pourraient diminuer les leucocytes activés et ainsi l'inflammation au cours de la RCH. H. Hanai *et al.*, à raison d'une séance d'hémaphère par semaine pendant 10 semaines, ont pu diminuer l'activité de la RCH, tout en réduisant la dose de corticoïdes. Sawada K. *et al.* (Tokyo) ont rapporté dans une étude multicentrique intéressante un groupe de 53 patients traités par 5 séances d'hémaphère à une semaine d'intervalle et 23 mg de prednisolone, et comparé à un groupe de 52 patients traités par 63 mg de prednisolone. Une amélioration (très faiblement significative : $p = 0,045$) a été observée dans le groupe hémaphère : 58,5 % *versus* 44,2 %, mais l'analyse des sous-groupes montre que l'efficacité des hémaphères est plus importante chez les RCH sévères et corticorésistantes. On reste un peu surpris que ces travaux ne proviennent que d'équipes japonaises ; si le mode d'action paraît intéressant, il reste encore à démontrer l'intérêt de cette approche thérapeutique par des études aux protocoles plus rigoureux et portant sur un nombre de patients plus important.

Jusqu'à présent, les nouvelles molécules issues de la biotechnologie ne s'étaient pas avérées très efficaces dans la RCH. Des innovations semblent apparaître. Le blocage des interactions endothélium leucocyte vasculaire paraît pouvoir devenir une stratégie thérapeutique prometteuse au cours des MICI. L'intégrine $\alpha_4\beta_7$ intervient dans le recrutement sélectif des lymphocytes dans l'endothélium vasculaire de l'intestin. Son ligand, le MadCaM, est quasiment exclusivement exprimé dans l'endothélium vasculaire intestinal. Feagan *et al.* (Toronto), dans un essai multicentrique en double aveugle randomisé, ont testé l'efficacité et la tolérance du MLN-02, un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre $\alpha_4\beta_7$ chez 181 RCH modérément actives (score UUCS de 5, score de Baron supérieur ou égal à 2). Le MLN-02, à la dose de 0,5 ou 2 mg/kg, par voie veineuse à J1 et J29 a permis d'obtenir, à J43, une rémission chez respectivement 33 % et 34 % des RCH traitées par 0,5 et 2 mg de MLN-02 contre 15 % chez les patients traités par placebo. Un seul effet secondaire a été observé chez un patient (œdème).

Toujours au cours de la RCH, le RDP58, un nouveau peptide anti-inflammatoire qui inhibe la production de TNF α , d'IL2 et d'IL12, a été testé dans une étude multicentrique randomisée en double aveugle par Travis SPI *et al.* (Oxford) chez 127 RCH modérément actives (score UUCS de 4-9), à la dose de 100, 200 ou 300 mg/j par voie orale pendant 4 semaines. Il apparaît que la dose optimale est de 200 mg/j permettant une rémission clinique chez plus de 70 % des patients sans que les effets secondaires soient plus importants que dans le groupe placebo.

En ce qui concerne la MC, les publications ont été nombreuses tant en ce qui concerne les thérapeutiques classiques (budésonide, salicylates, azathioprine...) que les molécules innovantes avec, toujours en vedette, l'infliximab (IFX). Si plusieurs publications sur le budésonide n'ont fait que confirmer des données connues, elles ont l'avantage d'intéresser des séries incluant un nombre important de patients. Dans un essai multicentrique portant sur 380 MC touchant l'iléon et/ou le côlon ascendant, W. Sandborn *et al.* (Rochester) ont montré que le BUD à la dose de 6 mg/j retarde les rechutes à 6 mois (37 %) par rapport au placebo (50 %) ; toutefois, la différence à un an n'est pas significative. D.J. de Jong *et al.* (Amsterdam), dans un essai randomisé en double aveugle sur 157 MC, ont montré que l'utilisation de 9 mg/j n'apporte pas de bénéfice supplémentaire. R. Löfberg *et al.* (Stockholm), sur plus de 500 patients traités par 9 mg/j de BUD, retrouve 34 % de syndrome cushingoïde à court terme, et 30 % chez les patients recevant un traitement prolongé par 3 à 6 mg/j ; ces fréquences sont nettement inférieures à celles observées au cours des traitements par prednisolone (48 %) mais bien plus élevées que ce qui est observé dans les groupes placebo.

La place de l'azathioprine (AZA) dans le traitement de la MC reste primordiale à la fois pour la mise en rémission que pour son maintien. Lors de l'institution d'un traitement par AZA, X. Roblin *et al.* (Grenoble) montrent chez 72 patients que le dosage des 6-TGN est utile. Un taux de plus de 250 pmol permet d'induire une rémission chez la majorité des patients. Ce monitoring réduit le délai d'efficacité de l'AZA. L'absence d'efficacité, après 2 mois de traitement avec un taux de 6-TGN supérieur à 250 pmol, est prédictive d'une résistance au traitement chez 85 % des patients. La mesure du taux des 6-TGN pour prédire l'efficacité du traitement reste à discuter comme le montrent A. Boueille *et al.* (Nantes) : 40 % des MC mis en rémission clinique ont un taux de 6-TGN inférieur à 250 pmol ; il n'y a pas de différence significative entre le taux de 6-TGN et la rémission ; les doses habituelles de 2 mg/kg/j ne permettent d'obtenir un taux de 6-TGN supérieur à 250 pmol que chez un tiers des patients. En cas d'intolérance à l'AZA, l'utilisation par D.J. de Jong *et al.* (Amsterdam) 6-thioguanine à la dose de 10 à 40 mg/j chez 50 MICI, n'a pas entraîné de leucopénie, 8 % des patients ont eu une augmentation des enzymes hépatiques et, après un an, il n'a pas été observé de signe d'hypertension portale. Un essai analogue portant sur 45 patients a été réalisé par M. Harrer *et al.* (Vienne) qui en concluent également l'efficacité du 6-thioguanine. Une élévation des enzymes hépatiques n'a été notée que chez 4 % des patients. Il faut toutefois noter que le dosage de 6-TGN érythrocytaire et de 6-MTGN n'a pas été publié et qu'aucun patient n'a subi de PBH à la recherche d'une hyperplasie nodulaire, même si les doses utilisées sont moindres que dans les cas de complications hépatiques rapportées par Dubinsky *et al.* Une prédisposition génétique pourrait être responsable des pancréatites survenant au cours des traitements par AZA dans les MICI : R. Weersma *et al.* (Groningen) montrent que la fréquence des pancréatites sous AZA est plus élevée au cours de la MC, de la RCH et de la

polyarthrite rhumatoïde qu'au cours du lupus, de la maladie de Wegener, des hépatites auto-immunes, des transplantations rénales...

Pour L.L. Derijks *et al.* (Amsterdam), la détermination du génotype TPMT n'a pas de valeur prédictive d'une myélotoxicité ou d'une hépatotoxicité de l'AZA et ne permet pas de remplacer la surveillance régulière du nombre des globules blancs et des fonctions hépatiques. Quant à la durée du traitement de maintien en rémission, M. Villen *et al.* (Copenhague) ont montré que des patients, maintenus en rémission pendant plus de 2 ans par AZA à des doses supérieures à 1,6 mg/kg, rechutent dans 66 % des cas le plus souvent 6 à 12 mois après l'arrêt.

L'infliximab (IFX) garde une place prépondérante dans les publications. Marc Lémann (Paris) et le GETAID ont évalué l'efficacité de l'IFX associé à AZA ou au 6-MP chez les MC corticodépendantes. Cent quinze patients ont participé à l'essai, 56 chez qui l'AZA avait été initialement inefficace et 59 qui n'avaient jamais reçu d'AZA. Cinquante-sept (57) ont reçu de l'IFX, 58 du placebo. Soixante-quinze pour cent (75 %) des patients ayant reçu IFX et AZA ont pu être sevrés en corticoïdes contre 57 % des patients n'ayant reçu que de l'AZA. X. Roblin *et al.* (Grenoble) ont montré, dans une étude prospective, qu'il pouvait exister des interactions entre l'IFX et l'AZA. En effet, le taux de 6-TGN augmente de façon transitoire mais significative entre la 1^{re} et la 3^e semaine suivant une injection d'IFX. Cette donnée est certainement importante à prendre en compte alors que l'on envisage des traitements d'entretien avec des injections d'IFX toutes les 8 semaines. Si l'IFX a prouvé son efficacité à court terme dans le traitement de la MC active ou avec lésions anopérinéales, C. Poupardin *et al.* (Paris) montrent que, au terme d'un suivi médian de 15 mois, sur 137 MC une rechute a été observée en moyenne à 6 mois, 73 patients ont dû recevoir une injection supplémentaire, 39 ont reçu plusieurs injections. Aucun facteur prédictif n'a pu être isolé, qu'il s'agisse de la consommation de tabac, de la prise simultanée d'AZA ou de l'ancienneté de la maladie. L'avantage essentiel semble être la réduction de la dose totale de corticoïdes.

L'essai ACCENT II a montré que l'administration, toutes les 8 semaines d'IFX aux MC porteurs de fistules ayant répondu à un traitement initial, permettait de maintenir la fermeture des fistules. S.J. van Deventer *et al.* (Amsterdam) montrent que quel que soit le nombre de fistules, la réponse est équivalente : le nombre de rechutes est 3 fois moins élevé dans le groupe traité par IFX toutes les 8 semaines que dans le groupe recevant le placebo. La même équipe indique que le traitement par IFX permet de réduire de près de 60 % le nombre d'hospitalisations (7,3 % dans le groupe IFX contre 18,2 dans le groupe placebo).

Parmi les autres travaux concernant la MC, il faut rappeler que, lors de la dernière AGA, l'équipe de S. Schreiber (Kiel) avait montré, dans une étude de phase II, que le CDP870, fragment d'anticorps anti-TNF, pégylé et humanisé, était efficace dans le traitement de la maladie de Crohn (MC). Il apparaissait dans cet essai que la valeur de la CRP était un facteur

prédictif de l'efficacité. Dans cette nouvelle analyse de l'essai qui portait sur 292 MC actives (CDAI compris entre 250), l'administration de CDP870, par voie sous-cutanée à la dose de 400 mg chez les MC ayant une CRP supérieure ou égale à 10, entraîne une réponse rapide et prolongée. Par ailleurs, dans une autre publication, les mêmes auteurs montrent que, sur 287 patients traités par le CDP870 par voie IV ou sous-cutanée, la tolérance est bonne et semble meilleure que celle des autres traitements biologiques.

Y. Gonzales Lama *et al.* (Madrid) ont montré sur une petite série de patients porteurs de MC (9) avec fistules périnéales ou entérocutanées, n'ayant répondu ni aux antibiotiques, ni aux immunosuppresseurs, ni à l'IFX, que le Tacrolimus, à la dose de 0,05 mg/kg (ajusté secondairement pour obtenir un taux sérique entre 5 et 15 ng/ml), pouvait permettre d'obtenir la fermeture des fistules dans 33 % des cas et une réponse partielle dans les autres cas. Ce traitement a, par ailleurs, permis le sevrage en corticoïdes et en immunosuppresseurs.

Le coût des MICI est toujours mis en exergue. Il est en partie lié aux thérapeutiques utilisées. M. Daphnie *et al.* (Turin) ont montré que les dépenses occasionnées par les prescriptions médicamenteuses d'un patient porteur de MICI s'élevaient à 782 € par an contre 157 € pour un patient non atteint de MICI. Les salicylates représentent la part la plus importante de ces dépenses (39 %) tandis que les immunosuppresseurs ne représentent que 1 %. Il est à souligner que les dépenses pharmaceutiques liées au MICI ne représentent toutefois que 0,47 %. S'il est bien démontré que l'IFX améliore considérablement la qualité de vie, permet-il de réduire les dépenses de santé ? Jewell D.P. *et al.* (Oxford) ont essayé de répondre à cette question en faisant un audit sur 139 MC traitées par IFX. Il en ressort une diminution du nombre de consultations, d'explorations complémentaires et des interventions chirurgicales. Surtout, 645 journées d'hospitalisation ont été économisées. Si l'on ne prend en compte que ces coûts directs, un traitement par IFX entraîne un excès de dépenses de 1 128 € par patient ; ce qui apparaît dérisoire en comparaison de l'amélioration de la qualité de vie, et il convient surtout de signaler que ne sont pas pris en compte les coûts indirects que constituent notamment les arrêts de travail, d'autant que le nombre de patients devant bénéficier d'une telle thérapeutique reste mineur.

G. TUCAT

Réf. : UEGW : 1^{er}-5 novembre 03; Madrid

LES MICI AU 6^e SYMPOSIUM IBD

Huit cents (800) participants, 25 nationalités, étaient présents pour ce 6^e symposium MICI qui, avec ses orateurs de réputation internationale, est un « state of the art » de la « Mici-mania ».

S. Schreiber (Kiel) a rappelé l'hétérogénéité phénotypique liée aux différentes présentations cliniques de la MC (sténose, fistule, manifestations extra intestinales, arthropathies...), les implications des variants

de CARD 15 sur l'activation bactérienne des macrophages et des cellules épithéliales, médiées par le NF-Kb. A. Dignass (Berlin) a détaillé la mécanique conduisant à l'emballement de la réponse immunitaire notamment de la balance apoptose/prolifération cellulaire (balance s'inversant entre RCH et MC), introduisant le rôle important à venir des TTF Peptides ainsi que l'intérêt potentiel, dans la RCH, de l'Epidermal Growth Factor (EGF). Ph. Marteau a insisté sur l'écologie bactérienne de notre tube digestif avec ses différents écosystèmes, leur interaction avec l'hôte. Sa variation au cours des MICI est patente avec prolifération des bactéroïdes, des entérobactéries, de certaines E-coli au détriment des lactobacilles et des bifidobactéries, ouvrant la voie à la nébuleuse des pré et probiotiques.

J. Eaden (Coventry) a rappelé la nécessité de coloscopie d'excellente qualité avec biopsies multiples pour traquer la dysplasie dans la RCH étendue (34 % des cas sur muqueuse « saine »), négligeant l'intérêt potentiel de la chromoscopie... Le consensus sur la CAT en cas de dysplasie de bas grade reste à trouver.

Impressionnants les chiffres rapportés par A. Gasche (Vienne) sur la chimioprévention avec une réduction de risque de cancer de 91 % avec la mésalazine (\geq à 1,2 gr/j), de 60 % avec la salazopyrine (1 à 3 gr/j). Les mécanismes d'action semblent multiples : anti-inflammatoire, pro-apoptotique, inhibition de l'activité Cox, réduction des mutations par instabilité microsatellite... sans oublier l'AUDC dans la chimioprévention en cas d'association CSP-MICI.

La surveillance est considérée importante par 98 % des patients. Parmi les 5 grandes angoisses, cancer-colostomie-chirurgie restent sur le podium, alors que le mal-être (social, professionnel et intime) majoré par angoisse et dépression pourrait bénéficier d'une meilleure prise en charge (prenons notre temps !!!).

M. De Vos (Gand) a souligné l'interaction entre intestin et articulation (rôle possible de la circulation lymphocyto-macrophagique) et de l'implication des variants Card 15 (78 % des patients sacro-iléite + MC *versus* 48 % si MC seule) alors que l'ostéoporose associée aux MICI devrait prochainement bénéficier, pour C. Schulte (Essen), de l'apport des biphosphonates injectables à action très prolongée (trimestrielle voire annuelle) et de la PTH.

Au plan de la thérapeutique, le retour à une conduite plus graduée classique semble de mise. Après un rappel par S. Hanauer des indications classiques des 5-ASA, G. d'Haens a rappelé leur sécurité d'emploi (l'évaluation annuelle de la fonction rénale semble suffisante) alors que M. Lémann optimisait l'usage des immunosuppresseurs : adaptation posologique de l'AZA ou de la 6-MP, risques d'hyperplasie nodulaire régénérative hépatique avec la 6TG, posologie de 2 mg/kg/j de ciclosporine dans le traitement d'attaque des colites graves, efficacité à confirmer du cyclophosphamide en association avec l'AZA dans la MC réfractaire. F. Strange a repris les études classiques sur l'Infliximab dont le Natalizumab semble le meilleur concurrent dans le traitement de la MC, en rappelant : que ni CDAI, ni CRP ne représentent un critère de réponse ; que l'atteinte colique répond mieux (41,9 %) que l'atteinte iléale (12,8 %) ; que

les risques sont essentiellement infectieux. Les stratégies thérapeutiques restent l'approche graduée (S. Hanauer, P. Gionchetti, M. Travis, M.A. Kamm, P. Rutgeerts) en omettant : l'intérêt des traitements topiques locaux même au long cours dans la RCH ; l'intérêt à venir dans la RCH du RDP 58 et du MLN 02 (deux noms à retenir) ; ainsi que l'EGF (la RCH semble donc sortir de l'ombre...).

M. BRUN, Ph. DUBOIS, Ph. FALLOURD

6^e Symposium IBD & Salicylates Munich 28-29 novembre 2003

LES MICI AUX JOURNÉES FRANCOPHONES 2004

Les Journées Francophones 2004 n'ont pas apporté de grandes nouveautés. En revanche, elles ont permis de conforter et d'affiner certains problèmes, et de nombreuses publications ont été faites sur les immunosuppresseurs (IS) alors que les produits issus de la biotechnologie sont apparus cette année au second plan, mis à part l'essai international ENACT-1 sur le Natalizumab présenté en séance plénière. A signaler également la synthèse de Ph. Marteau sur la RPC pour le traitement de la RCH qui paraîtra prochainement dans GCB.

La seule enquête épidémiologique a été rapportée par S. Louafi *et al.* (Besançon) à l'aide des ALD pour MICI attribuées en 2000 par les différentes Caisses d'Assurance Maladie. Cette équipe a montré que l'incidence de la maladie de Crohn (MC) était, en France, de 8,2 pour 10⁵ hab. pour la MC, et de 7 pour 10⁵ hab. pour la RCH. L'analyse de l'incidence en fonction des différentes régions permet d'établir un gradient Nord-sud pour la MC avec une sur incidence dans le Nord-est. Ce gradient n'est pas observé pour la RCH.

En ce qui concerne les manifestations extra intestinales des MICI, signalons l'étude rétrospective de N. Lesavre *et al.* (Marseille) portant sur 30 MICI avec pancréatite. Ils ont montré que si les manifestations pancréatiques survenant au cours des MICI sont souvent considérées comme d'origine médicamenteuse, elles sont, en fait, associées à une insuffisance pancréatique externe sévère et fréquente alors que les canaux pancréatiques sont normaux en IRM. Il pourrait donc exister une pancréatopathie sous-jacente, témoin d'une maladie acineuse, avant d'être canalaire.

En ce qui concerne les anti-TNF, il faut mentionner la publication de M. Simon *et al.* (Paris) sur la thalidomine. L'avantage de son faible coût est malheureusement contrarié par son efficacité modérée et, surtout, une tolérance médiocre. A la dose de 100 mg/j, chez 40 MC (ayant résisté aux corticoïdes, aux IS voire à l'infliximab) suivis durant une période médiane de 20,1 mois, 33 patients (82 %) ont interrompu le traitement pour absence d'efficacité (32 %), ou pour effet indésirable (50 %). D. Laharie *et al.* (Bordeaux) ont analysé les résultats d'un traitement par infliximab (INF) chez 44 MC lumbales. Ils ont remarqué qu'un âge de début de la MC avant 40 ans et un type

inflammatoire étaient des facteurs prédictifs de réponse précoce. L'absence de corticorésistance, l'atteinte colique exclusive étaient des facteurs de réponse prolongée. La durée moyenne de réponse n'était pas influencée par la prise d'IS, en revanche, l'instauration ou la modification du traitement IS au moment de l'injection semble prolonger la réponse. Ceci pourrait être, en fait, lié à une interaction pharmacologique. En effet, X. Roblin *et al.* (Grenoble) ont montré que, chez les MC sous AZA, une augmentation du taux de 6-TGN de 1,5 fois le taux de base, 1 à 3 semaines après l'injection d'INF, était corrélée à une réponse clinique favorable à l'INF.

Le coût des nouvelles thérapeutiques a été évoqué par V. Jarno *et al.* (Toulouse), dans une étude rétrospective. Cette équipe a analysé le coût de la prise en charge des formes sévères de la MC traitée par l'INF. Trente-neuf (39) MC (27 fistules, 12 MC corticodépendantes) ont été incluses dans l'étude. Le traitement a été efficace chez 83 %. Sur une période de 6 mois, le coût moyen (comprenant frais d'hospitalisation, médicaments, actes ambulatoires, déplacements) du traitement a été de 12 114 €, plus élevé pour les fistules que pour les corticodépendants (13 310 *versus* 9 431), 7 MC ont dû être opérées, 24 (62 %) gardaient une activité professionnelle. On peut regretter que seuls les coûts directs aient été pris en compte et que les coûts indirects (bénéfices liés à la réduction des arrêts de travail) ne soient pas évalués.

Les immunosuppresseurs (IS) sont de plus en plus utilisés au cours de la MC, et leur prescription tend à devenir de plus en plus précoce car ils limitent le nombre de rechutes et améliorent la qualité de vie des patients. Des incertitudes persistent quant au risque à long terme de cancer et de lymphomes induits. Afin de répondre à cette question, une étude prospective de cohorte nationale va être lancée le 3 mai 2004, coordonnée par L. Beaugerie et sous l'égide de l'ensemble des sociétés et groupes de gastro-entérologues. Il est indispensable que l'ensemble des HGE français participe à cette enquête afin de répondre à cette incertitude (inscription : www.cohorte-cesame.org). Devant cette incertitude, J. Cosnes *et al.* (Paris), dans une étude rétrospective, ont tenté d'identifier les facteurs prédictifs des MC bénignes (celles qui, durant les 5 premières années, ne nécessitent pas plus de 2 cures de corticoïdes, de ré hospitalisation, qui n'ont pas de symptômes chroniques invalidants, de traitement par IS, d'intervention intestinale ou ano-périnéale). A partir d'une cohorte de 1 020 MC, la proportion de formes bénignes reste faible entre 11 et 25 %. Les facteurs prédictifs de forme bénigne étaient l'absence de corticothérapie initiale, de lésions ano-périnéales, un âge de début supérieur à 40 ans. Le délai d'efficacité de l'AZA est bien souvent supérieur à 3 mois, X. Roblin *et al.* (Grenoble) ont montré, à partir de 120 MC (48 naïfs et 72 avec 6-TGN < 250 pmol), qu'un réajustement de la dose d'AZA en fonction du dosage de 6-TGN (métabolite actif de l'AZA) réalisé 3 semaines après le début ou l'augmentation du traitement, permettait dans 88 % des cas de raccourcir le délai d'efficacité à 2 mois. Ces résultats, en contradiction avec ceux d'autres équipes (Lowry, Dubinsky), pourraient être mis sur le compte de la méthode de dosage des 6-TGN. La

même équipe a pu obtenir, dans une série de 64 MICI (48 MC, 16 RCH) corticodépendants, une rémission clinique avec arrêt des corticoïdes dans 70 % des cas à 3,6 mois en donnant une dose d'AZA permettant l'obtention d'un taux de 6-TGN > 250 pmol. Il est à signaler que les MICI, restés corticodépendants sous AZA, étaient tous des fumeurs, que 10/19 restaient avec un taux de 6-TGN < 250 pmol (du fait d'une activité TPMT élevée) et que 20 % des répondeurs ont rechuté, à un an, malgré le maintien d'un taux de 6-TGN > 250 pmol.

X. Treton *et al.* (Paris) ont rapporté le suivi prolongé de la cohorte du GETAID de MC ayant arrêté un traitement d'entretien par AZA. Les résultats rapportés en 2002 montraient que le risque de rechute après 18 mois d'arrêt du traitement restait faible (21 %), mais supérieur à celui observé avec la poursuite de l'AZA (7,9 %). Le suivi de cette cohorte montre, qu'après un suivi médian de plus de 4,5 ans, le taux de rechute : à un an est de 14 % ; à 2 ans de 35 % ; à 5 ans de 62,6 %. Les facteurs prédictifs de rechutes sont une CRP > 20, une hémoglobine < 12 g et un nombre de polynucléaires > 4 400. Il faut signaler toutefois que 96 % des MC qui ont rechuté ont répondu favorablement à un retraitement.

J.F. Colombel (Lille) a présenté les résultats de l'essai international ENACT-1 sur le Natalizumab (NAT), anticorps monoclonal humanisé dirigé contre l'intégrine $\alpha 4$ qui bloque le recrutement des leucocytes participant à l'inflammation. Cet essai randomisé en double aveugle a inclus 905 MC en poussée (CDAI : 220-450) qui ont reçu, soit un placebo, soit 3 perfusions de 300 mg de NAT espacées de 4 semaines. A S12, une réponse clinique était obtenue chez 62 % des MC sous NAT contre 53 % sous placebo, une rémission chez 40 % *vs* 31 %. Les analyses de sous-groupes ont montré une amélioration supérieure chez les MC ayant un syndrome inflammatoire, chez ceux sous IS, et chez ceux ayant reçu de l'INF. La tolérance semble excellente. A suivre !...

G. TUCAT

*Journées Francophones de Pathologie Digestive :
3-7 avril 2004 : Paris*

LES MICI A L'AGA 2004

L'AGA, toujours aussi riche en publications sur les MICI de niveau, certes, inégal apporte toujours des informations essentielles tant en ce qui concerne les explorations que la prise en charge, à la fois par les traitements classiques que par les immunomodulateurs dont le nombre ne cesse de croître et qui commencent à trouver des indications dans la RCH.

La prévention du cancer colique au cours de la RCH

S.H. Itzkowitz *et al.* (New-York) ont rappelé que la méسالazine systématique (à une dose supérieure ou égale à 1,2 g/j) si elle est incapable d'éviter l'évolution de la dysplasie de bas grade (DBG) vers la dysplasie de haut grade (DHG), permet en revanche d'empê-

cher l'évolution des dysplasies indéfinies et des muqueuses non dysplasiques vers la DBG. Le mécanisme d'action reste obscur mais il ne semble pas qu'il s'agisse de l'effet anti-inflammatoire de la mésalazine qui soit impliqué puisque S. Matula *et al.* (New York) ont montré que le 6-mercaptopurine (6-MP) ne réduit pas le risque de cancer au cours de la RCH malgré son effet anti-inflammatoire.

La détection de la dysplasie est essentielle au cours de toute RCH étendue évoluant depuis plus de 8 ans et au cours de toute RCH gauche évoluant depuis plus de 15 ans. La détection repose sur la coloscopie tous les 2 ans avec biopsies multiples (recueillies dans des pots séparés), dans chaque quadrant tous les 10 cm sur l'ensemble du côlon, tous les 5 cm à partir du sigmoïde) et sur toute lésion surélevée. L'expérience montre que cette pratique est chronophage et souvent insuffisamment réalisée même dans des équipes expérimentées. C'est dire toute la place que prend actuellement la chromoendoscopie qui, comme l'a montré J. Waye (New York), en utilisant du bleu de méthylène à 0,1 %, même sans zoom, permet de visualiser des anomalies muqueuses indétectables sans coloration, d'en préciser avec exactitude leur étendue.

La découverte d'une DHG impose évidemment la colectomie et, malgré une controverse entre J.H. Pemberton (Rochester) et D.H. Present (New York), il ressort que la même attitude doit être adoptée en cas de DBG affirmée par 2 anatomopathologistes puisqu'un cancer synchrone est détecté sur près de 20 % des pièces de colectomie pour DBG.

Les complications tardives des anastomoses iléo-anales pour RCH

Outre les problèmes d'infertilité chez la femme jeune, d'éjaculation rétrograde chez l'homme, on doit distinguer essentiellement les pochites, des cuffites (symptômes identiques mais avec hémorragies) et du syndrome de la poche irritable (avec absence de lésions endoscopiques et histologiques). R. McLeod (Toronto) a rappelé la fréquence des pochites : 64 % des patients opérés vont souffrir de pochite. Dans 1/3 des cas : il n'y aura qu'un ou deux épisodes ; dans 1/3 des cas : plus de 2 épisodes ; dans l'autre 1/3 : la pochite deviendra chronique. Le traitement habituel des pochites aiguës repose sur l'antibiothérapie (métronidazole, ciprofloxacine). En ce qui concerne les pochites chroniques, après avoir montré l'effet préventif des probiotiques (AGA 2000), P. Gionchetti *et al.* (Bologne) ont révélé l'efficacité du budésonide par voie orale à la dose de 9 mg/j.

RCH et immunomodulateurs

En dehors de quelques rares essais, l'IFX n'a jamais fait la preuve de son efficacité dans la RCH. D'autres immunomodulateurs ont été testés avec des résultats encourageants. Le visilizumab, anticorps monoclonal humanisé anti-CD3, dans un essai multicentrique coordonné par S. Plevy (Pittsburgh), est efficace dans les RCH sévères corticorésistantes permettant, avec 2 injections à 24 heures d'intervalle, chez près de 70 % des patients, le maintien d'une rémission

16 mois plus tard. L'injection d'une dose unique de 40 mg de basiliximab, anticorps monoclonal chimérique dirigé contre les récepteurs de l'IL-2 permet, chez les RCH modérément actives et sévères corticorésistantes, une amélioration et une rémission chez respectivement 80 % et 63 % des patients à 8 semaines.

ASCA-ANCA et Colite indéterminée

W.J. Sandborn (Rochester), au cours du Post-Graduate, a insisté sur l'intérêt de la recherche de ces marqueurs en cas de colite indéterminée. Lorsque la recherche d'ASCA est positive et la recherche d'ANCA négative, la probabilité d'une évolution vers une MC est forte (valeur prédictive 80 %). En revanche, en cas de positivité des ANCA sans ASCA, la probabilité d'évolution vers une RCH est très forte (valeur prédictive : 64 %). Par ailleurs, la présence d'ANCA serait un facteur prédictif de pochite chronique en cas de colectomie avec anastomose iléo-anales.

Capsule et Maladie de Crohn

La capsule prend une place de plus en plus importante dans l'exploration du grêle au cours de la maladie de Crohn (MC). En permettant la détection de lésions ignorées par le transit baryté, elle permet, dans un nombre non négligeable de cas, de rattacher une colite indéterminée à une MC. Par ailleurs, la mise en place d'un score par B.S. Lewis *et al.* (New York), calqué sur le CDEIS après validation, devrait permettre d'évaluer la sévérité de la maladie et d'évaluer l'efficacité des traitements.

MC et azathioprine

L'utilisation de l'azathioprine (AZA) au cours de la MC est de plus en plus fréquente. Au cours du Post-Graduate, W.J. Sandborn (Rochester) a recommandé de tester l'activité TPMT chez toute maladie de Crohn (MC) devant être mise sous AZA ou 6-MP. Les MC ayant une activité TPMT normale doivent recevoir la dose efficace d'AZA (2-3 mg/kg/j) ou de 6-MP (1,5 mg/kg/j), tandis que ceux ayant une activité TPMT intermédiaire doivent recevoir des doses diminuées de moitié, ceux n'ayant pas d'activité TPMT doivent recevoir une dose ne dépassant pas 10 % de la dose habituelle. La mesure des 6-TGN ne doit être envisagée que : chez les patients suspects de non-compliance ; ceux recevant de l'allopurinol ; ceux ayant une activité TPMT intermédiaire ou basse ; ceux ne répondant pas au traitement.

Malgré l'excellente efficacité de l'AZA dans la prévention des rechutes de la MC, les doutes qui persistent sur son innocuité à long terme conduisent souvent à discuter de l'arrêt de ce traitement après un certain nombre d'années de stabilité. Déjà, M. Lémann *et al.* (Paris) avaient montré en 2002 que l'arrêt de l'AZA, chez les MC bien stabilisées depuis plus de 4 ans, était suivi de rechute dans 21 % des cas à 18 mois. La surveillance de cette cohorte par Y. Bouhnik *et al.* (Paris) révèle que le taux de rechute à 54 mois est de près de 60 %.

Immunomodulateurs et MC

La place de l'infliximab (IFX) dans la prise en charge de la MC est de plus en plus importante aux USA comme le confirment les données issues du registre américain sur la maladie de Crohn (TREAT) rapporté par G. Lichtenstein *et al.* (Philadelphie). Sur près de 6 000 patients, 49 % ont reçu de l'IFX. La tolérance de ce traitement a, dans l'ensemble, été excellente avec des réactions sévères chez seulement 0,16 % pour 11 504 perfusions d'IFX. C.N. Bernstein *et al.* (Winipeg) ont montré qu'un traitement par IFX, même chez les patients sous corticoïdes, permet une augmentation de la densité osseuse de 2,3 % au bout d'un an. M. Noman *et al.* (Louvain) ont confirmé que la coprescription d'immunosuppresseurs permet de réduire la formation d'anticorps anti-infliximab, source de réduction de l'efficacité du traitement et de réaction au cours des perfusions. B.E. Sands (Boston) a rappelé que, outre la coprescription d'immunosuppresseurs, un traitement d'induction par 3 injections d'IFX et la mise en route d'un traitement d'entretien permettaient de limiter la formation d'anticorps anti-infliximab.

D'autres anticorps anti-TNF, entièrement humanisés ou humains, ont été développés. L'adalimumab, anticorps monoclonal IgG1 totalement humanisé, testé dans un essai multicentrique coordonné par S. Hanauer *et al.* (Chicago), chez les MC non antérieurement traités par IFX, par voie sous-cutanée, permet une rémission complète chez plus de 30 % des MC, tandis que W.J. Sandborn *et al.* (Rochester) ont obtenu une réponse clinique chez près de 60 %, et une rémission chez 30 % des MC qui ne répondaient plus ou étaient devenues intolérantes à l'IFX. P. Mannon *et al.* (Bethesda) ont mentionné qu'un

anticorps humanisé anti-IL-12 permettait, par voie sous-cutanée, d'obtenir à la dose de 3 mg/kg une réponse clinique chez 75 % des MC, et une rémission chez 38 % avec une excellente tolérance. R.A. Enns *et al.* (Vancouver) ont confirmé la bonne tolérance du natalizumab (NAT), anticorps monoclonal humanisé dirigé contre l'intégrine $\alpha 4$. P. Rutgeerts *et al.* (Louvain) ont rapporté qu'il permet une amélioration du score endoscopique à la 10^e semaine chez 50 % des patients et la disparition des ulcérations chez 22 % des patients. W.J. Sandborn *et al.* (Rochester) ont montré que, chez les patients antérieurement traités par IFX, le NAT est efficace chez 54 % des patients, et que la répétition des injections tous les mois permettait de maintenir cette rémission chez 44 % des MC à 6 mois, tandis que, d'après l'essai de B.E. Sands *et al.* (Boston), la coadministration de NAT et d'IFX était bien tolérée. D. Hommes *et al.* (Cleveland) ont montré que l'efficacité de 2 injections de 10 mg/kg de fontolizumad (HuZAF), anticorps monoclonal humanisé dirigé contre l'interféron gamma, était limitée au sous-groupe de MC ayant une CRP > 10 mg/l. Plus anecdotique, mais peut-être pas exempte d'intérêt, l'utilisation d'œufs d'helminthes dans la MC. R.W. Summers *et al.* (Iowa City) ont montré que l'absorption quotidienne de 2 500 œufs de *T. suis* (helminthe du porc) pendant 3 semaines permettait d'obtenir une réponse clinique et une rémission chez respectivement 76 % et 62 % des patients. Les helminthes réduiraient le processus inflammatoire de type Th1, et les auteurs évoquent que le déparasitage des populations occidentales pourrait rendre compte de l'augmentation de la fréquence des MICI dans le monde industrialisé.

G. TUCAT

Réf : *DDW* : 15-20 mai 04; *New-Orleans*

Les références MICI des 12 derniers mois

NORGARD B., FONAGER K., PEDERSEN L., JACOBSEN B.A., SORENSEN H.T. **Birth outcome in women exposed to 5-aminosalicylic acid during pregnancy: a Danish cohort study.** *Gut* 2003; 52:243-247

Enquête réalisée à partir des données recueillies sur dossiers informatiques disponibles au Danemark de toutes les femmes ayant accouché entre le 1^{er} janvier 1991 et le 31 décembre 2000. Ce registre enregistre les naissances de 99,4 % des maternités danoises. Cent quarante huit femmes ont reçu du 5-ASA, soit dans les 60 jours précédents le début de la grossesse (60 femmes), soit durant l'ensemble de la grossesse (88 femmes). Le déroulement de la grossesse de ces femmes a été comparé à celui de 19 418 patientes n'ayant reçu aucun traitement durant la grossesse. Les odds ratios de malformations, de mort-nés et d'accouchements prématurés ont été respectivement de 1,9 ; 1,9 et 1,2. Le sur-risque de mort-né et d'accouchement prématuré n'a été observé que chez les patientes porteuses de RCH. Il est à noter que, dans cette étude, il n'a pas été observé de plus faible poids

des enfants à la naissance. Les résultats enregistrés dans cette étude ne peuvent, du fait de la méthodologie, évaluer l'activité de la maladie qui est pourtant un élément essentiel de l'évolution de la grossesse chez les patientes porteuses de MICI. On peut simplement souligner que le nombre de mort-nés était plus élevé chez les patientes prenant de façon concomitante des corticoïdes et qui devaient donc avoir une maladie plus sévère.

HERRERIAS J.M., CAUNEDO A., RODRIGUEZ-TELLEZ M., PELLICER F., HERRERIAS J.M. JR. **Capsule endoscopy in patients with suspected Crohn's disease and negative endoscopy.** *Endoscopy* 2003; 35:564-568 (28 références)

Le but de ce travail a été d'évaluer l'efficacité de la capsule chez des patients suspects de maladie de Crohn et chez lesquels les différentes explorations n'ont pas permis de visualiser des lésions. Vingt et un patients suspects de MC ont ainsi été explorés. Des anomalies ont été détectées chez 12 d'entre eux (54 %). Chez les 9 autres, des lésions compatibles

avec le diagnostic de MC ont été visualisées. Les lésions ont été le plus souvent observées sur le grêle distal et comprenaient des lésions aphtoïdes, des ulcérations linéaires et serpiginieuses et des fissures. Quatre patients avaient des lésions jéjunales, un patient avait des érosions dans le duodénum, le jéjunum et l'iléon. Aucun incident n'est survenu au cours de ces examens.

Les auteurs concluent que la capsule endoscopique est un outil diagnostique efficace en cas de suspicion de MC non confirmée par les techniques d'imagerie habituelle.

BIANCONE L., FIORI R., TOSTI C., MARINETTI A., CATARINACCI M., DE NIGRIS F., SIMONETTI G., PALLONE F. **Virtual colonoscopy compared with conventional colonoscopy for stricturing postoperative recurrence in Crohn's disease.** *Inflamm Bowel Dis* 2003; 9:343-350

La place de la coloscopie virtuelle chez les patients ayant une maladie de Crohn (MC) nécessitant une surveillance postopératoire n'est pas connue. Les auteurs comparent les résultats de la coloscopie virtuelle à celle de la coloscopie conventionnelle pour évaluer la récurrence postopératoire de la MC. Seize patients ayant subi une anastomose iléocolique pour MC ont participé entre janvier 2001 et janvier 2002 à une étude randomisée. En coloscopie conventionnelle, une récurrence était affirmée sur les critères endoscopiques de Rutgeerts. La coloscopie virtuelle a été réalisée avec un scanner hélicoïdal, les clichés ont été examinés par 3 radiologues qui n'étaient pas informés des données de l'endoscopie conventionnelle. Une récurrence péri-anastomotique a été détectée chez 15 des 16 MC par la coloscopie conventionnelle. Un rétrécissement ou une sténose anastomotique a été détectée par la coloscopie virtuelle chez 11 patients sur 15, soit un vrai-négatif, aucun faux-positif et 4 faux-négatifs, et une sensibilité de 73 %, une spécificité de 100 %, une valeur prédictive positive de 100 % et une valeur prédictive de 20 %. Chez les 8 patients ayant une sténose anastomotique rigide ne permettant pas le passage de l'endoscope, la coloscopie virtuelle a montré un rétrécissement ou une sténose chez 7 d'entre eux. Ainsi, les auteurs concluent que bien que la coloscopie virtuelle ne soit pas classiquement indiquée compte tenu du nombre de faux-négatifs, cette technique peut représenter une alternative chez les patients n'acceptant pas de se soumettre à une surveillance postopératoire, et en cas de sténose infranchissable par la coloscopie conventionnelle.

MESSMANN H., ENDLICHER E., FREUNEK G., RUMMELE P., SCHOLMERICH J., KNUCHEL R. **Fluorescence endoscopy for the detection of low and high grade dysplasia in ulcerative colitis using systemic or local 5-aminolaevulinic acid sensitisation.** *Gut* 2003; 52:1003-1007

L'acide 5-aminolévulinique est converti dans les cellules en protoporphyrine IX (PPIX), le PPIX s'accumule sélectivement dans les cellules cancéreuses, l'utilisation d'une lumière bleue permet de visualiser les zones suspectes et d'orienter les biopsies. Des résultats intéressants ayant été obtenus dans la détection de cancers bronchiques et de la vessie ont conduit les auteurs à tester cette technique pour dépister la dysplasie.

Cinquante-quatre coloscopies ont été réalisées chez 37 RCH ayant reçu du 5-ALA, soit par voie orale (20 mg/kg), soit localement (soit par lavement, soit avec utilisation d'un cathéter spray). Quatre cent quatre vingt une (481) biopsies ont été réalisées dans les zones de fluorescence rouge et 218 dans les zones sans fluorescence. Une dysplasie a été observée dans 42 prélèvements chez 12 patients (40 dysplasies de bas grade, 2 dysplasies de haut grade). La sensibilité de la fluorescence pour la détection de la dysplasie a été excellente lors de l'administration locale du 5-ALA (87 et 100 %), moindre lors de l'administration par voie générale (43 %). La spécificité ne différait pas en fonction du mode d'administration locale (lavement 51 %, cathéter spray 62 %), lors de l'administration par voie orale elle était de 73 %. La valeur prédictive négative était excellente : 89 % par voie orale, 98 et 100 % par voie locale ; la valeur prédictive positive était pour la voie locale de 13 % et 14 % ; de 21 % par voie orale.

Ainsi, l'utilisation de la fluorescence avec essentiellement le 5-ALA par voie locale pourrait être un outil intéressant dans la détection de la dysplasie mais un essai randomisé, la comparant à la technique standard de détection de la dysplasie avec ses biopsies multiples, est indispensable.

FOSTER R.A., ZANDER D.S., MERGO P.J., VALENTINE J.F. **Mesalamine-Related Lung Disease: Clinical, Radiographic, and Pathologic Manifestations.** *Inflammatory Bowel Dis* 2003; 9:308-315

Les auteurs rapportent 3 cas de pneumopathies interstitielles survenues chez des patients traités par mésalazine. Les auteurs signalent que cette complication est exceptionnelle et, parfois, difficile à distinguer d'une manifestation extradiigestive de la MICI, l'argument essentiel étant la régression des symptômes respiratoires avec l'arrêt de la mésalazine. La réintroduction de la mésalazine n'est pas conseillée compte tenu de la fréquente sévérité des symptômes. Le mécanisme serait une alvéolite induite immunologiquement par la mésalazine ou bien une toxicité directe au niveau alvéolaire. Les manifestations associent à des degrés divers : dyspnée, toux sèche, asthénie, décalage thermique, non dose dépendant. Une éosinophilie peut être présente, la VS est habituellement normale, une hypoxémie plus ou moins sévère, radiologiquement aucune anomalie n'est spécifique, et on peut observer des infiltrats nodulaires, réticulaires voire des épanchements pleuraux qui régressent quelques semaines après l'arrêt du traitement. Histologiquement, on peut observer des infiltrats interstitiels lymphocytaires, des exsudats alvéolaires... tous les aspects rencontrés dans les pneumopathies d'hypersensibilité. L'arrêt de la mésalazine et la mise sous corticoïdes permettent une régression complète en 6 semaines. Les auteurs insistent sur la discrétion fréquente des symptômes, ce qui pourrait sous-estimer la fréquence de cette complication.

RYAN B.M., RUSSEL M.G.V.M., LANGHOLZ E., STOCKBRUGGER R.W. **Aminosalicylates and Colorectal Cancer in IBD: A Not-So Bitter Pill to Swallow.** *Am J Gastroenterol* 2003; 98:1682-1687

Revue générale faisant le point sur les différentes études *in vivo* et *in vitro* mettant en évidence un effet

potentiellement bénéfique de la méسالazine et de la salazosulfapyridine dans la prévention du cancer colique à la fois au cours des MICI que chez le sujet sain (86 références).

SUMMERS R.W., ELLIOTT D.E., QADIR K., URBAN J.F. JR, THOMPSON R., WEINSTOCK J.V. **Trichuris suis seems to be safe and possibly effective in the treatment of inflammatory bowel disease.** *Am J Gastroenterol* 2003; 98:2034-2041

Les MICI sont vraisemblablement en rapport avec un trouble de la régulation du processus inflammatoire intestinal et, en particulier, à une incapacité de l'organisme à limiter la réponse Th1. L'induction d'une réponse Th2 par les helminthes pourrait réduire la réponse Th1.

Les auteurs ont étudié, dans un essai ouvert, la réponse clinique à l'absorption de 2 500 œufs vivants de *Trichuris suis* chez 4 maladies de Crohn actives (MC) et 3 RCH qui ont été suivies pendant 12 semaines. Tous les patients se sont améliorés sans effets secondaires. Trois des 4 MC ont été mises en rémission, une réponse clinique a été observée chez le 4^e patient. Une diminution de 57 % du CAI a été observée chez les 3 RCH. L'effet du traitement a été transitoire. Les quelques patients qui ont subi un traitement d'entretien avec une ingestion d'œufs toutes les 3 semaines sont restés en rémission.

Les auteurs concluent qu'un traitement par des helminthes de porc (qui n'infestent pas l'homme) pourrait constituer une nouvelle voie thérapeutique et que des essais randomisés sont nécessaires afin de confirmer cet essai.

ULLMAN T., CROOG V., HARPAZ N., SACHAR D., ITZKOWITZ S. **Progression of flat low-grade dysplasia to advanced neoplasia in patients with ulcerative colitis.** *Gastroenterology* 2003; 125:1311-1319

Il n'existe pas de consensus sur la conduite à tenir devant une dysplasie de bas grade chez un patient porteur de RCH en muqueuse plane. Afin de déterminer la meilleure attitude thérapeutique, les auteurs ont repris les données médicales, endoscopiques, anatomopathologiques et chirurgicales de 46 patients, et ont évalué la progression de la dysplasie et la survenue de cancer avancé.

Chez les 46 RCH, 7 cas de cancer ont été diagnostiqués dont 5 de stade égal ou supérieur à II. Quatre cancers avancés (23,5 %) ont été découverts chez les 17 RCH colectomisées pour dysplasie de bas grade. Le taux de progression de la dysplasie est de 53 % à 5 ans. Aucun élément clinique n'a de valeur prédictive d'une évolution de la dysplasie, et 2 cancers sont survenus chez des patients subissant des endoscopies de surveillance fréquentes. Ainsi pour les auteurs, la découverte d'une dysplasie de bas grade sur muqueuse plane au cours de la RCH est l'indication formelle d'une colectomie totale.

MANGUSO F., SANGES P.D.M., STAIANO T., GARGIULO S., NASTRO P., GARGANO D., SOMMA P., MANSUETO G., PELUSO R., SCARPA R., D'ARMIENTO F.P., ASTARITA P.D.C., AYALA F., A. RENDA A., MAZZACCA

G., D'ARIENZO A. **Cigarette smoking and appendectomy are risk factors for extraintestinal manifestations in ulcerative colitis.**

Am J Gastroenterol 2004; 327-334

Le but de ce travail a été d'évaluer le rôle du tabac et de l'appendicectomie dans la survenue de manifestations extra intestinales (MEI) de la RCH.

Dans une étude prospective portant sur 535 RCH vues consécutivement et suivies depuis plus de 18 ans, les auteurs ont évalué la survenue d'une spondylarthrite séronégative, de *pyoderma gangrenosum*, d'érythème noueux, d'uvéite antérieure, de cholangite sclérosante.

Une augmentation de la fréquence des spondylarthrites séronégatives et des manifestations dermatologiques a été observée de façon significative chez les fumeurs ($p < 0,0001$; $p = 0,001$) et chez les RCH appendicectomisées ($p = 0,0003$; $p = 0,02$), alors qu'il n'y a pas de différence dans la fréquence de survenue des uvéites antérieures et des cholangites sclérosantes. L'analyse actuarielle suivant Kaplan-Meier montre à 18 ans un taux de MEI de 71 % chez les fumeurs, contre 54 % chez les non-fumeurs, et de 85 % chez les RCH appendicectomisées contre 48 % chez les RCH non appendicectomisées. L'analyse montre que le tabagisme et l'appendicectomie sont des facteurs indépendants favorisant la survenue de MEI. Le risque chez les fumeurs appendicectomisés est de 3,197 contre 2,617 chez les appendicectomisés non fumeurs, et de 1,947 chez les fumeurs non appendicectomisés.

Ainsi pour les auteurs, l'appendicectomie et le tabagisme constituent des facteurs de risque de survenue de manifestations extra intestinales au cours de la RCH. L'effet délétère du tabac s'ajoute à celui de l'appendicectomie.

LICHTENSTEIN G.R., YAN S., BALA M., HANAUER S. **Remission in patients with Crohn's disease is associated with improvement in employment and quality of life and a decrease in hospitalizations and surgeries.** *Am J Gastroenterol* 2004; 99:91-96

L'hospitalisation, la chirurgie, la perte d'activité et de qualité de vie sont des facteurs qui expliquent le coût de la maladie de Crohn. Dans un essai clinique, les auteurs ont examiné l'impact sur l'emploi, la qualité de vie, les hospitalisations et sur la chirurgie de la rémission clinique définie par le CDAI.

A partir de l'essai ACCENT 1, les auteurs ont, à 54 semaines, évalué le nombre de patients en arrêt de travail en fonction de l'existence ou non d'une rémission ainsi que le score de qualité de vie grâce au questionnaire SF-36. Le nombre d'hospitalisations ou d'interventions en rapport avec la maladie était équivalent...

Au début de l'essai, le taux de patients ayant une mauvaise qualité de vie, et un fort taux de perte d'emploi, atteignait 38,5 %. Chez les patients ayant perdu leur emploi lors de l'inclusion, 31 % de ceux qui ont été mis en rémission par le traitement ont retrouvé un emploi contre 16 % de ceux qui n'ont pas été mis en rémission. Les scores physiques et mentaux ont également été améliorés significative-

ment chez les patients mis en rémission et redevenaient comparables à ceux de la population générale ; le pourcentage d'hospitalisation diminuait parallèlement à la diminution du CDAI.

DE JONG D.J., GOULLET M., NABER T.H. **Side effects of azathioprine in patients with Crohn's disease.** *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16:207-212

Au cours des essais cliniques, l'azathioprine (AZA) est interrompue chez 0 à 15 % des patients. Les auteurs ont réalisé une étude rétrospective afin d'évaluer, dans la pratique quotidienne, le pourcentage d'interruption du traitement à cause d'effet secondaire.

Chez 50 patients consécutifs ayant été mis sous AZA, le traitement a dû être interrompu chez 15, chez 11/15 (22 %) l'interruption était liée à un effet secondaire de l'AZA. Lors de la prescription initiale, une diminution du nombre des granulocytes a été observée dans les 6 premières semaines (médiane 10 600 à 9 500/ml) et une leucopénie asymptomatique (< 3 000/ml) a été observée chez 2 patients. Des effets secondaires sévères sont survenus chez 3 patients nécessitant une hospitalisation (pneumonie, pancréatite, fièvre avec frissons). Tous les effets secondaires ont été réversibles à l'arrêt du traitement. Les patients qui ont eu des effets secondaires recevaient une dose significativement plus faible de corticoïdes en comparaison de ceux qui ont pu poursuivre le traitement. La survenue d'un effet secondaire n'était liée, ni à la dose initiale d'AZA, ni à la prise simultanée de 5-ASA, ni à l'âge du patient, ni à l'ancienneté de la maladie de Crohn.

LOFTUS JR E.V., KANE S.V., BJORKMAN D. **Systematic review: short-term adverse effects of 5-aminosalicylic acid agents in the treatment of ulcerative colitis.** *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19:179-189

Méta-analyse reprenant 46 essais cliniques randomisés afin d'évaluer la survenue des effets secondaires observés avec la mésalazine, l'olsalazine ou la balsalazide par voie orale pour le traitement d'attaque ou d'entretien de la RCH. Tous les 5-ASA sont bien tolérés à court terme. Chez les patients traités par mésalazine, la fréquence des effets secondaires est équivalente au placebo et plus faible que chez les patients traités par sulfasalazine. Si le nombre d'effets secondaires est plus important chez les patients traités par olsalazine comparé au placebo, la différence n'est pas significative. Dans l'un des 5 essais comparant la mésalazine à la balsalazide, le pourcentage d'effet secondaire est plus important dans le groupe mésalazine mais la différence n'est pas significative. Bien que l'olsalazine puisse être responsable de diarrhée chez certains patients, la différence n'est pas significative.

HUNTER M.M., MCKAY D.M. **Review article: helminths as therapeutic agents for inflammatory bowel disease.** *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 167-177

Excellente revue expliquant qu'une infection par des helminthes entraîne une réaction de type Th2 qui préviendrait ou améliorerait les affections secondaires à une réaction de type Th2 comme la maladie

de Crohn. Ceci explique les essais thérapeutiques réalisés par certaines équipes avec T suis dans la MC. Toutefois, les auteurs restent extrêmement prudents et pensent que, si le concept d'un traitement par les helminthes peut paraître à première vue peu attrayant, des études complémentaires sont nécessaires afin de déterminer l'impact d'une infection par les helminthes sur l'inflammation intestinale.

BIANCONE L., TOSTI C., GEREMIA A., FINA D., PETRUZZIELO C., EMERENZIANI S., PALLONE F. **Rofecoxib and early relapse of inflammatory bowel disease: an open-label trial.** *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19:755-764

REINISCH W., MIEHSLER W., DEJACO C., HARRER M., WALDHOER T., LICHTENBERGER C., VOGELSANG H. **An open-label trial of the selective cyclo-oxygenase-inhibitor, rofecoxib, in inflammatory bowel disease-associated periperical arthritis and arthralgias.** *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1371-1380

Les AINS sont réputés pour favoriser les rechutes des MICI. Peu de données sont disponibles concernant les inhibiteurs de Cox2. Deux études ouvertes aux résultats contradictoires sont parues dans la même année dans APT : l'une autrichienne, la seconde italienne. Les auteurs autrichiens ont prescrit à 32 MICI (6 RCH, 20 MC, 6 CI) souffrant d'arthralgies, du rofecoxib à la dose de 25 mg chez 26, et 12,5 mg/j à 6 pendant une période de 20 jours. Chez 3 patients (9 %), le rofecoxib a dû être interrompu à la suite de l'apparition de troubles digestifs qui ont cédé à l'arrêt du traitement. Une régression des douleurs a été obtenue chez 41 % des patients. Malgré ces résultats prometteurs, les auteurs ne conseillent pas l'utilisation du rofecoxib en pratique quotidienne tant que des essais contrôlés n'auront pas confirmé ces résultats.

Les auteurs italiens ont étudié, dans un essai prospectif, l'efficacité et la tolérance de 12,5 mg/j de rofecoxib chez 45 patients porteurs de MICI inactives (25 MC et 20 RCH). Les résultats ont été comparés à ceux obtenus chez 30 patients de troubles dyspeptiques. Chez 20 % des RCH et 20 % des MC, le traitement a dû être interrompu (chez 3 % dans le groupe témoin). L'efficacité du rofecoxib sur les arthralgies a été notée chez 71 % des MICI (disparition complète chez 8 %, amélioration chez 53 %). Une efficacité comparable a été notée dans le groupe témoin. Ainsi d'après l'étude italienne, le rofecoxib peut améliorer les manifestations articulaires chez 2/3 des MICI mais des effets secondaires nécessitant l'arrêt du traitement s'observent dans 25 % des cas.

WRIGHT S., SANDERS D.S., LOBO A.J., LENNARD L. **Clinical significance of azathioprine active metabolite concentrations in inflammatory bowel disease.** *Gut* 2004; 53:1123-1128

Le rôle du taux des TGN reste encore très controversé dans l'optimisation du traitement des MICI. Les auteurs ont étudié les variations des taux chez 159 patients à différentes périodes pendant 2 ans et comparé ces taux à l'activité de la maladie. Chez un même patient, le taux de TGN pouvait varier dans un rapport de 5 (médiane 1,6). Les patients qui sont

restés en rémission avaient un taux de 6-TGN significativement plus élevé que ceux qui entraient en poussée (taux respectifs de 6-TGN de 236 et de 175).

Ainsi pour les auteurs, le taux de 6-TGN pourrait être un marqueur utile, non seulement pour vérifier la compliance, mais également en cas de maladie active pour vérifier si la persistance de l'activité est liée à un taux insuffisant de 6-TGN et donc d'AZA. Toutefois, compte tenu de la forte variabilité des taux chez un même patient, il ne paraît pas souhaitable de renouveler les dosages.

JOHNSON P., RICHARD C., RAVID A., SPENCER L., PINTO E., HANNA M., COHEN Z., MCLEOD R. **Female infertility after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis.** *Dis Colon Rectum* 2004; 47:1119-1126

Dans une étude rétrospective, les auteurs évaluent l'impact de la RCH sur la fertilité féminine. Toutes les patientes porteuses de RCH ont été interrogées par questionnaire sur l'histoire de leur maladie, sur les traitements et interventions qu'elles avaient subis, sur leur fertilité. Cent cinquante trois (153) femmes qui avaient subi une colectomie avec anastomose iléo-anale (AIA) et 60 femmes qui n'avaient été traitées que médicalement ont été incluses. Toutes les femmes ont été interrogées pour savoir si une conception avait été souhaitée avant le diagnostic et depuis l'évolution de leur maladie, si elles avaient tenté une conception, et à quel moment dans l'histoire de la maladie. Toutes les femmes âgées de 18 à 44 ans ayant un partenaire et qui n'avaient pu être enceintes malgré leur souhait de grossesse durant 12 mois, ont été déclarées infertiles. Le taux d'infertilité était significativement plus élevé chez les femmes ayant subi une AIA que chez les femmes traitées médicalement (59/153 : 38,1 % ; 8/60 : 13,3 %). Il n'y avait pas de différence de fertilité dans la période qui précédait le diagnostic de RCH par rapport à la période suivant ce diagnostic. En revanche, chez les patientes ayant subi une AIA, il y avait une réduction de 98 % de la fertilité après l'intervention par rapport à la période pré-opératoire.

Les auteurs pensent que la réduction de fertilité liée à l'AIA serait due à la présence d'adhérences pelviennes et à des modifications de l'anatomie pelvienne liées à la dissection et non à une obstruction des trompes de fallopes puisque l'incidence de cette dernière est identique après iléostomie terminale et que celle-ci ne réduit pas la fertilité.

Il paraît donc important, avant la décision d'une AIA chez une femme en période d'activité génitale, de l'informer sur les risques potentiels d'infertilité.

SANDBORN W.J., FAUBION W.A. **Biologics in inflammatory bowel disease: how much progress have we made?** *Gut* 2004; 53:1366-1373 (81 références)

Mise au point passant en revue les biothérapies des MICI, que ce soit l'infliximab, l'etanercept, l'adalimumab, les CDP870 et CDP571, ainsi que l'onercept, et les inhibiteurs sélectifs de l'adhésion moléculaire (natalizumab et MLN-02). D'autres thérapies potentielles sont également abordées : Fontolizumab, Anti-interleukin 12, Interleukin 10, Interleukin 11,

CNI-1493, BIRB-796, RDP58, MRA, hormone de croissance, Sargramostim, Daclizumab, Basiliximab, Visalizumab, Repifermin.

HANAUER S.B., KORELITZ B.I., RUTGEERTS P., PEPPERCORN M.A., THISTED R.A., COHEN R.D., PRESENT D.H. **Post-operative maintenance of Crohn's disease remission with 6-mercaptopurine, mesalamine or placebo: A two-year trial.** *Gastroenterology* 2004; 127:723-729

Essai multicentrique réalisé chez 151 patients porteurs de MC pour évaluer l'efficacité de : soit 50 mg de 6-MP, soit 3 g de mésalazine, soit un placebo dans la prévention des récurrences après résection iléocolique droite chez les patients porteurs de maladie de Crohn (MC). Les MC étaient exclues si l'anastomose n'était pas saine ou s'il existait des lésions évolutives (les lésions aphthoïdes n'étaient pas exclues). Les patients ont été suivis cliniquement durant une période de 2 ans, ont subi des coloscopies à 6, 12 et 24 mois, des transits du grêle à 12 et 24 mois. Si des signes cliniques, radiographiques ou endoscopiques témoignaient d'une récurrence, le patient sortait de l'essai.

En intention de traiter, l'analyse montre, à 2 ans, un taux de récurrence clinique de 50 % dans le groupe 6-MP ; de 58 % dans le groupe mésalazine ; de 77 % dans le groupe placebo. Les courbes actuarielles révèlent à 2 ans une récurrence endoscopique chez 43 % des patients sous 6-MP ; 63 % chez ceux sous mésalazine ; et 64 % chez ceux sous placebo. Une récurrence radiologique est observée chez 33 % des MC sous 6-MP ; 46 % chez ceux sous mésalazine ; et 49 % chez sous placebo. Soixante-quatorze MC (56 %) ont quitté l'essai avant son terme, 33 (45 %) avec des manifestations cliniques.

Ainsi, les auteurs estiment que cette étude contrôlée en double aveugle montre que le 6-MP (contrairement à la mésalazine) est plus efficace que le placebo pour réduire les récurrences cliniques et endoscopiques après résection iléocolique. Ce bénéfice est plus évident dans les formes perforantes et d'autres essais sont nécessaires afin de confirmer ces données et de préciser l'utilité de thérapeutiques concomitantes.

ARDIZZONE S., MACONI G., SAMPIETRO G.M., RUSSO A.G., RADICE E., COLOMBO E., IMBESI V., MOLTENI M., DANELLI P.G., TASCHEI A.M., PORRO G.B. **Azathioprine and mesalamine for prevention of relapse after conservative surgery for Crohn's disease.** *Gastroenterology* 2004; 127:730-739

Etude prospective randomisée, ouverte, visant à évaluer l'efficacité, dans la prévention des rechutes postopératoires de la maladie de Crohn (MC), de l'azathioprine (AZA) à la dose de 2 mg/kg/j comparée à la mésalazine (ASA) à la dose de 3g/j sur une période de 2 ans. La rechute clinique étant définie par la réapparition de symptômes et un CDAI > 200, la rechute chirurgicale étant définie comme l'absence d'efficacité du traitement médical et la survenue d'une complication nécessitant une intervention. Cent quarante MC ont participé à l'essai, 70 sous AZA et 70 sous ASA ; dans chaque groupe, un patient n'a pas débuté l'essai. Dans le groupe AZA : 9 ont quitté l'essai prématurément, 2 ont été perdus de vue, 12 ont rechuté (4 ont dû être réopérés), 46

étaient en rémission à 24 mois. Dans le groupe ASA : 3 ont quitté l'essai prématurément, 4 ont été perdus de vue, 20 ont rechuté (7 ont dû être réopérés), 42 étaient en rémission à 24 mois. En analyse intention de traiter, le risque de rechute clinique est légèrement, mais non significativement, plus élevé dans le groupe ASA ; il n'est pas significativement différent pour le risque de rechute chirurgicale. Toutefois, l'analyse de sous-groupe montre que l'AZA est plus efficace dans la prévention des rechutes chez les patients déjà opérés ; en revanche, le tabagisme et la

présence de fistule ne sont pas des facteurs discriminants. Les effets secondaires ont été plus présents dans le groupe AZA que dans le groupe ASA (39,1 % vs 25,3 %), toutefois le traitement n'a dû être interrompu que chez 21 MC (15 AZA et 6 ASA).

Ainsi pour les auteurs, la mésalazine doit être le traitement de première intention au décours d'une résection iléocolique sauf chez les patients qui sont à risque d'intervention ultérieure ou qui sont menacés de grêle court.

Agenda 2004

ARCACHON 9 octobre
XXIII^e Congrès du CREGG

PARIS 22-23 octobre
14^e Séminaire de Formation en HGE de la SNFGE

PARIS 5-6 novembre
VIDEO-DIGEST

YAOUNDÉ 25-27 novembre
7^{es} Journées de G.E. d'Afrique Francophone

PARIS 26-27 novembre
Journées de Coloproctologie

PARIS 3-4 décembre
Séminaire FMC-HGE AFORSPE
Les MICI au Quotidien

STRASBOURG 5-7 décembre
17^e CIE de la SMIER

Cet ouvrage contient des informations médicales pouvant ne pas être en totale conformité avec les monographies internationales en vigueur dans certains pays. Les Editions ALN recommandent de se référer au texte officiel des Autorisations de Mise sur le Marché des produits concernés pour disposer d'une information validée par les autorités médicales (exemple : dictionnaire VIDAL).

**DIPLOME INTER-UNIVERSITAIRE
MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES INTESTINALES**

Universités de Lille 2, Pierre et Marie Curie Paris VI
Co-directeurs : Pr Antoine Cortot, Pr Jacques Cosnes, Dr Gilbert Tucac

Diplôme enseigné par les Universités de Lille 2, Pierre et Marie Curie Paris VI

Directeurs du diplôme : Pr Antoine Cortot (Lille 2), Pr Jacques Cosnes (Paris VI), Dr Gilbert Tucac (Paris).

Durée : 1 an

Période des enseignements : du 8 novembre 2004 au 3 juin 2005

Lieu : enseignement sur le Web

Renseignements et Inscriptions :

- Lille : Département de FMC

Faculté de Médecine Henri-Warembourg - Pôle Recherche - 59045 LILLE Cedex

Tél. : 03 20 62 68 65 - 03 20 62 68 53 - Fax : 03 20 62 77 27 - E-mail : depfmc@univ-lille2.fr

- Paris : Pr Jacques Cosnes

* Service de Gastroentérologie – Hôpital Saint Antoine – 184 rue du Fg Saint Antoine – 75012 Paris

E-mail : jacques.cosnes@sat.ap-hop-paris.fr

* Madame Josse – Scolarité- St Antoine- Tél. 01 40 01 14 91 – E-mail : Christine.Josse@admsa.jussieu.fr

Organisation de l'enseignement

- 26 semaines de cours en ligne sur le web (1 semaine représente 4 h de cours, Total = 104 h)

- Chaque cours reste en ligne pendant 1 semaine. Les candidats peuvent poser toutes les questions qu'ils souhaitent sur le thème du cours aux enseignants durant toute l'année

Evaluation des connaissances

- Contrôle d'assiduité (connexion hebdomadaire avec code personnel confidentiel)

- 4 QCM de validation de la semaine avant le passage au cours de la semaine suivante (40 % de la note finale)

- Examen de fin d'année en direct sur le web durée : 1 h

PROGRAMME DU DIPLOME INTER-UNIVERSITAIRE WEB :
MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES INTESTINALES (MICI)

Epidémiologie des MICI	Physiopath	A Cortot
Génétique des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin	Physiopath	JP Hugot
Flore intestinale, agents infectieux et MICI	Physiopath	D Heresbach
Facteurs environnementaux au cours des MICI	Physiopath	B Flourié
La réponse inflammatoire muqueuse au cours des MICI	Physiopath	J Desreumaux
Diagnostic initial des MICI : critères diagnostiques et diagnostic différentiel	Clinique	L Beaugerie
Histoire naturelle des MICI	Clinique	J Cosnes
Endoscopie des MICI : description des lésions élémentaires (avec anapath), place de l'endoscopie dans le diagnostic, le suivi, le traitement (dilatations...)	Paraclinique	Y Bouhnik
Différents scores au cours des MICI : intérêt pratique	Clinique	B Duclos
Place des explorations radiologiques dans la maladie de Crohn et la RCH	Paraclinique	JP Gendre
Lésions ano-périnéales au cours de la maladie de Crohn : prise en charge diagnostique et thérapeutique	Clinique	JF Contou
Manifestations hépatobiliaires et pancréatiques associées aux MICI	Clinique	O Chazouillères
Manifestations extradiigestives des MICI	Clinique	G Tucac
Déminéralisation osseuse & MICI	Clinique	V Abitbol
Maladies inflammatoires de l'intestin et procréation	Clinique	Ph Marteau
Cancer et MICI (fréquence, facteurs de risques, comment prévenir, conduite à tenir devant une dysplasie, le dépistage est-il efficace, coût efficace ...)	Clinique	J Bélaïche
Dénutrition et Thérapeutiques nutritionnelles	Thérapeutique	F Carbonnel
Les salicylates et les traitements endoluminaux (AB, probiotiques...)	Thérapeutique	Ch Florent
Les corticoïdes	Thérapeutique	JM Reimund
Les immunosuppresseurs dans le traitement de la maladie de Crohn & de la RCH	Thérapeutique	M Lémann
Indications, effets indésirables des anti-TNF et mesures préventives	Thérapeutique	JF Colombel
Méthodes, Indications et complications de la chirurgie dans la maladie de Crohn	Thérapeutique	E Tiret
Méthodes, Indications et complications de la chirurgie dans la RCH	Thérapeutique	Y Panis
Spécificités de la prise en charge des MICI chez l'enfant et l'adolescent	Clinique	D Turck
Coût des MICI	Thérapeutique	I Jaisson-Hot
Les articles de l'année sur les MICI	Clinique	A Cortot, J Cosnes, G Tucac