

Éditorial

Ce nouveau numéro de MICI *digest*, travail de la Commission MICI du CREGG, a pour vocation de vous apporter des informations sur tout ce qui s'est déroulé durant l'année dans le domaine des maladies inflammatoires de l'intestin.

Comme les années passées, vous retrouverez :

- les références incontournables et les guidelines qui complètent celles publiées dans le numéro précédent : MICI *digest* n° 01 ;
- une synthèse des communications concernant les MICI présentées lors des différents congrès, et publiées dans le « *Journal Faxé* » ;
- enfin, des résumés d'articles choisis essentiellement en fonction de leur intérêt dans la pratique quotidienne qui est la nôtre.

La pratique quotidienne du gastroentérologue libéral reste, en effet, l'objectif essentiel de la Commission MICI. Durant cette année, la commission poursuit :

- la mise à jour du site Internet et la création d'une nouvelle rubrique : « *Comment je prescristis... ?* » ;
- la publication de fiches destinées aux patients leur permettant de mieux comprendre leur maladie et de mieux accepter traitement et suivi. Ces fiches (*Alimentation et MICI, Assurance et MICI, Droits sociaux et MICI*) sont disponibles sur le site Internet du CREGG et sont distribuées par le Laboratoire Ferring. Ce travail sera poursuivi durant les prochains mois ;
- sa réflexion sur l'accès aux différentes thérapeutiques.

La commission MICI souhaite depuis toujours que tout gastroentérologue, quel que soit son type d'installation, puisse avoir accès aux différentes

thérapeutiques et notamment aux nouvelles molécules issues de la biotechnologie.

L'utilisation de l'infliximab est d'ores et déjà possible grâce à l'entrée en vigueur de la T2A. En effet, depuis, l'arrêté du 4 avril 2005 (paru au JO du 10 mai 2005), pris en application de l'article L 162-22-7 du code de la Sécurité Sociale, précise la liste des spécialités prises en charge par l'assurance maladie en sus des prestations d'hospitalisation, dans laquelle figure le Rémicade®. Il est possible que l'établissement de soins facture sur le bordereau 12278-01 la prescription de Rémicade®, à condition bien entendu de se limiter aux indications de l'AMM et, de préférence, après avoir établi un accord du bon usage des médicaments (signé entre le directeur de l'ARH et le représentant légal de l'établissement après avis de la CME).

Ceci n'est toutefois qu'un premier pas. En effet, il existe des indications actuellement hors AMM (prévention des rechutes de la maladie de Crohn par un traitement systématique tous les 2 mois, voire traitement de certaines formes de RCH).

Afin d'avoir la possibilité d'utiliser le Rémicade® hors AMM et de bénéficier d'autres molécules, la création d'un réseau MICI est peut-être une voie intéressante. Il convient, toutefois, d'utiliser les leçons des échecs de la plupart des réseaux Hépatite. Ces réseaux devront rester en nombre limité (1 ou 2 maximum par région) ; leur comité de coordination devra être paritaire ; et les réunions organisées dans un lieu neutre. Ces réunions devront être, certes, un lieu de formation mais l'objectif principal sera de présenter des dossiers, de discuter de la meilleure prise en charge diagnostique et thérapeutique.

Chaque présentation de dossier devra donner lieu à un compte rendu adressé au médecin spécialiste et au médecin généraliste. Il conviendra également qu'un suivi des décisions prises soit exercé. La réalisation d'un tel réseau n'est pas chose aisée et il est important que tous les acteurs, hospitaliers et libéraux, participent activement à sa conception. La participation à ces réseaux permettra aux médecins libéraux de faire bénéficier leurs patients de toutes les innovations thérapeutiques, de les inclure dans des essais thérapeutiques sans crainte de les perdre. Une tentative dans ce sens est en cours depuis plusieurs mois dans la région Nord-Pas-de-Calais. Ce réseau **INTESTINFO** semble répondre à beaucoup de ces critères, et satisfaire l'ensemble de la communauté médicale hospitalière et libérale mais, il ne faut pas le cacher, nécessite beaucoup de travail. Le jeu en vaut vraisemblablement la chandelle !

Dans les semaines qui viennent, nous proposerons sur le site du **CREGG** : d'une part, l'ensemble des éléments nécessaires pour la prescription du **Rémicade®** dans le cadre de l'AMM ; et, d'autre part, des modèles de statuts de réseau **MICI**.

Une meilleure collaboration entre hospitaliers et libéraux est possible et souhaitable pour une prise en charge idéale de nos patients.

La participation d'un grand nombre d'entre vous à l'Observatoire **MICI** et ses résultats ont montré, une fois de plus, l'implication et le sérieux de la prise en charge des **MICI** par les libéraux. Rappelons que les résultats de l'Observatoire **MICI** ont été publiés, de façon fragmentaire, dans des posters lors des Journées Francophones 2005, de l'AGA 2005, qu'un autre poster sera présenté lors de la prochaine **UEGW**, et qu'un article détaillé est en cours de publication.

L'ensemble des travaux de la Commission **MICI** du **CREGG** n'a été possible que grâce au soutien de nos partenaires habituels : **AstraZeneca**, **UCB Pharma**, **Ferring** et **Norgine Pharma**, et cette année, pour la publication de ce numéro de *Maladies Inflammatoires de l'Intestin digest*, des laboratoires **Schering-Plough**.

Enfin, mentionnons la naissance, prévue durant le dernier trimestre 2005, de la **LETTRE MICI**. Cette lettre donnera, chaque mois, un résumé et une analyse des toutes récentes publications sur les **MICI**. Comme pour les articles choisis dans les numéros de « *Maladies Intestinales Chroniques de l'Intestin digest* », la sélection sera faite en fonction de l'intérêt pratique. Pour être certains de recevoir la **LETTRE MICI** dès son premier numéro, adressez votre numéro de fax à : lettremici@club-internet.fr

Gilbert TUCAT

Secrétaire de rédaction :

Gilbert TUCAT (Paris)

Comité de rédaction :

Michel BOUGNOL (Perpignan), Marc BRUN (Irigny), Pierre-Étienne BORD (Agen), Denis CONSTANTINI (Corbeil), Denis CORCOS (Narbonne), Philippe DUBOIS (Angers), Philippe FALLOURD (Paris), Michel GOMPEL (Montélimar), Hani HOBALLAH (Marseille), Franck IGLIKI (Clichy), Patrick LEVY (Strasbourg), Bernard LJUNGGREN (Nice), Jean ROGER (Armentières), Luc VANDROMME (Reims)

Le comité de rédaction de *Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin 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

Mise en page et impression : **bialec**, nancy

Dépôt légal n° 63378 - septembre 2005



ALN
Éditions

ISBN : 2-914703-24-4
EAN : 9782914703246

ALN ÉDITIONS 127, RUE SAINT-DIZIER 54000 NANCY

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'UEGW 2004
- Les MICI au 10^e Séminaire du GETAID
- Les MICI aux Journées Francophones 2005
- Les MICI à l'AGA 2005

Les résumés des références MICI essentielles des 12 derniers mois :

- SHEN B., FAZIO V.W., REMZI F.H., DELANEY C.P., ACHKAR J.A., BENNETT A., KHANDWALA F., BRZEZINSKI A., DOUMIT J., LIU W., LASHNER B.A. **Endoscopic balloon dilation of ileal pouch strictures.** *Am J Gastroenterol* 2004; 99:2340-7
- KANE S., LEMIEUX N. **The role of breastfeeding in postpartum disease activity in women with inflammatory bowel disease.** *Am J Gastroenterol* 2005; 100:102-5
- SUMMERS R.W., ELLIOTT D.E., URBAN J.F., THOMPSON R.A. **Trichuris suis therapy in Crohn's disease.** *Gut* 2005; 54:87-90
- CHONG A.K., TAYLOR A., MILLER A., HENNESSY O., CONNELL W., DESMOND P. **Capsule endoscopy vs push enteroscopy and enteroclysis in suspected small-bowel Crohn's disease.** *Gastrointest Endosc* 2005; 61:255-61
- COSNES J., NION-LARMURIER I., BEAUGERIE L., AFCHAIN P., TIRET E., GENDRE J.P. **Impact of the increasing use of immunosuppressants Crohn's disease on the need for intestinal surgery.** *Gut* 2005; 54:237-41
- MAHADEVAN U., KANE S., SANDBORN W.J., COHEN R.D., HANSON K., TERDIMAN J.P., BINION D.G. **Intentional infliximab use during pregnancy for induction or maintenance of remission in Crohn's disease.** *Aliment Pharmacol Ther* 2005 Mar 15; 21:733-8
- VODERHOLZER W.A., BEINHOELZL J., ROGALLA P., MURRER S., SCHACHSCHAL G., LOCHS H., ORTNER M.A. **Small bowel involvement in Crohn's disease: a prospective comparison of wireless capsule endoscopy and computed tomography enteroclysis.** *Gut* 2005; 54:369-73
- RUTGEERTS P., VAN ASSCHE G., VERMEIRE S., D'HAENS G., BAERT F., NOMAN M., AERDEN I., DE HERTOGH G., GEBOES K., HIELE M., D'HOORE A., PENNINGCKX F. **Ornidazole for prophylaxis of postoperative Crohn's disease recurrence: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial.** *Gastroenterology* 2005; 128:856-61
- SUMMERS R.W., ELLIOTT D.E., URBAN J.F.,

THOMPSON R.A. **Trichuris suis therapy for active ulcerative colitis: A randomized controlled trial.** *Gastroenterology* 2005; 128:825-32

- KORZENIK J.R., DIECKGRAEFE B.K., VALENTINE J.F., HAUSMAN D.F., GILBERT M.J. for the sargramostim in Crohn's Disease Study Group. **Sargramostim for active Crohn's disease.** *N Engl J Med* 2005; 352:2193-201
- LÉMANN M., MAR J.Y., COLOMBEL J.F., DUCLOS B., SOULÉ J.C., LEREBOURS E., MODIGLIANI R., BOUHNİK Y. for the Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). **A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine.** *Gastroenterology* 2005; 128:1812-18
- JÄRNEROT G., HERTERVIG E., FRIIS-LIBY I., BLOMQUIST L., KARLÉN P., GRÄNNÖ C., VILJEN M., DANIELSSON A., VERBANN H., HELLSTRÖM P.M., MAGNUSON A., CUMAN B. **Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: A randomized, placebo-controlled study.** *Gastroenterology* 2005; 128:1805-11
- KANDIEL A., FRASER A.G., KORELITZ B.I., BRENSINGER C., LEWIS J.D. **Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine.** *Gut* 2005; 54:1121-25
- MARTEAU P., PROBERT C.S., LINDREN S., GASSUL M., TAN T.G., DIGNASS A., BEFRITS R., MIDHAGEN G., RADEMAKER J., FOLAGER M. **Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled study.** *Gut* 2005; 54:960-65
- ABERRA F.N., BRENSINGER C.M., BILKER W.B., LICHTENSTEIN G.R., LEWIS J.D. **Antibiotic use and the risk of flare of inflammatory bowel disease.** *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3:459-65
- MARMO R., ROTONDANO G., PISCOPO R., BIANCO M.A., SIANI A., CATALANO O., CIPOLETA L. **Capsule involvement versus enteroclysis in the detection of small-bowel involvement in Crohn's disease: A prospective trial.** *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 8: 772-6
- GARCIA RODRIGUEZ L.A., GONZALEZ-PEREZ A., JOHANSSON S., WALLENDER M.A. **Risk factors for inflammatory bowel disease in the general population.** *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22:309-16
- VAN STAA T.P., CARD T.R., LEUFKENS H.G.M., LOGAN R.F.A. **5-aminosalicylate use and colorectal cancer risk in inflammatory bowel disease: a large epidemiological study.** *Gut* 2005 (à paraître)
- JOEL M. GELFAND J.M., LEWIS J.D. **Increased Risk of demyelinating diseases in patients with inflammatory bowel disease.** *Gastroenterology* (à paraître)

Les Références MICI incontournables et les Guidelines : (voir également le numéro précédent : *MICI digest n° 01*)

1. HANAUER S.B., SANDBORN W.J. and The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. **Management of Crohn's Disease in Adults.** *Am J Gastroenterol* 2001; 96:635-43
2. MAHADEVAN U., SANDBORN W.J. **Diagnosis and Management of pouchitis.** *Gastroenterology* 2003; 124:1636-50
3. MARTEAU P., SEKSIK P., BEAUGERIE L., BOUHNİK Y., REIMUND J.M., GAMBIEZ L. **Recommandations pour la pratique clinique dans le traitement de la rectocolite ulcéro-hémorragique.** *Gastroenterol Clin Biol* 2004; 28:949-1048
4. KORNBLUTH A., SACHAR D.B. **Ulcerative colitis practice guidelines in adults (update): American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee.** *Amer J Gastroenterol* 2004; 99:1371-85
5. SARTOR R.B., MAYER L. **Numéro spécial de Gastroenterology consacré aux MICI :** tout ce qu'il y a à savoir, 11 articles abordant tous les sujets par les chefs de file des MICI. *Gastroenterology* 2004; 126:1505-648
6. SCHWARTZ D.A., HERDMAN C.R. **The medical treatment of Crohn's perianal fistulas.** *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19:953-67
7. 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
8. LEREBOURS E., SAVOYE G. **La maladie de Crohn corticodépendante.** *Gastroenterol Clin Biol* 2004; 29:194-201
9. DESREUMAUX P. **Immunosuppresseurs et MICI.** *Gastroenterol Clin Biol* 2004; 28:685-95
10. SAUNDERS B.P., BROWN G.J.E., LEMANN M., RUTGEBERTS P. **Balloon dilatation of ileocolonic strictures in Crohn's disease.** *Endoscopy* 2004; 36:1001-7
Article donnant toutes les directives pour réaliser des dilatations endoscopiques au ballonnet au cours de la maladie de Crohn. Les indications sont rappelées ; le matériel nécessaire est détaillé ; la procédure est décrite ; les résultats ; la conduite à tenir en cas de complication est abordée. Tout y est !

Les MICI dans les différents congrès

LES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES INTESTINALES (MICI) À L'UEGW 2004

L'édition 2004 de l'UEGW a permis de montrer l'essor de ce congrès qui, jusqu'à présent, avait du mal à trouver sa place. Au cours de ces 3 journées, de nombreuses mises au point et publications sur les MICI avec une participation importante d'orateurs français.

L'endoscopie occupe une place primordiale dans la gestion des MICI, non seulement à la phase diagnostique, mais également dans le suivi. G. d'Haens (Louvain) a insisté sur la place essentielle de l'endoscopie dans la prévention du cancer colique au cours des colites étendues évoluant depuis plus de 8 ans et des colites gauches évoluant depuis plus de 10 à 15 ans. L'utilisation de la chromoendoscopie avec du bleu de méthylène permet de déceler plus facilement les zones dysplasiques.

L'autofluorescence et le NBI (Narrow Band Imaging: endoscope muni d'un CDD séquentiel modifié par des filtres permettant une étude dans les longueurs d'ondes courtes du bleu) permettent de visualiser les

pits patterns et d'orienter les biopsies, ces résultats mériteront d'être confirmés par de larges séries.

S. Hanauer (Chicago) a rappelé que la RCH pose toujours d'importants problèmes thérapeutiques : un an après le diagnostic, si 50 % des patients n'ont plus de symptômes, 30 % ont une maladie de faible activité, 20 % ont des symptômes invalidants. Une colectomie sera réalisée après 10 ans d'évolution chez 23 % des RCH, et après 20 ans chez 31 %. Les perspectives thérapeutiques varieront en fonction de l'étendue, de la sévérité, des complications, des réponses antérieures au traitement. À l'escalade thérapeutique habituelle (ASA, corticoïdes, ciclosporine, chirurgie) est venue se surajouter l'AZA dans les formes sévères afin de réduire la corticothérapie. Parmi les nouvelles thérapeutiques, il est toujours difficile de se faire une idée sur les leucophrèses qui font, depuis quelques années, l'objet de publications par plusieurs équipes essentiellement japonaises. Cette technique consiste à retirer de la circulation sanguine les leucocytes et les lymphocytes activés qui ont une plus grande adhérence et de les empêcher, ainsi, de s'extravaser. À raison de 2 séances par semaine pendant 3 à 5 semaines, les leucophrèses permettent à Y. Suzuki *et al.* (Japon) de mettre en

rémission 85 % de RCH actives (CAI médian 8,6), 60 % des patients restaient en rémission 8 mois plus tard. Une étude européenne rapportée par W. Kruis *et al.* (Berlin) réalisée chez 34 RCH corticorésistantes et/ou AZA-résistantes montre qu'une leucophrèse par semaine pendant 5 semaines permet une rémission clinique et endoscopique chez respectivement 38,2 % et 29,4 % des patients. T. Ljung *et al.* (Stockholm) ont élargi l'indication et proposé une leucophrèse par semaine durant 5 semaines à 100 MICI (49 RCH, 51 MC) dont 92 corticodépendants ou corticorésistants. Dès la première leucophrèse, une rémission complète ou partielle a été obtenue chez respectivement 46 % et 22 % des patients sans différence de réponse entre RCH et MC et une excellente tolérance. Le mécanisme d'action reste mystérieux mais ce traitement pourrait être proposé en première ligne chez les MICI réfractaires de faible activité d'autant qu'elles ont des manifestations extradigestives.

Des traitements issus de la biotechnologie pour la RCH, nous ne retiendrons que le Visilizumab (VIS), anticorps humanisé dirigé contre la molécule CD3 du lymphocyte T. Dans une étude multicentrique mondiale, A. Dignass *et al.* (Berlin) ont montré que le VIS chez les RCH, à des doses de 5, 7,5 ou 10 µg/kg, entraînait une réponse clinique chez 87 % et une rémission chez 27 % des RCH. La tolérance est bonne bien qu'une lymphopénie transitoire, ainsi qu'un « cytokine release syndrome » associant fièvre, frissons et céphalées (78 %), soient fréquents.

Les spécialistes européens de la MC, plutôt que d'utiliser le classique GOBSAT (Good Old Boys Sitting At a Table), ont tenté de réaliser un consensus européen. Les résultats en seront publiés dans les mois à venir dans *GUT* mais quelques éléments ont été diffusés à l'occasion de l'UEGW, notamment en ce qui concerne la thérapeutique. Celle-ci doit être adaptée à la localisation de la maladie :

- en cas d'atteinte bénigne du grêle : le budésotide ou les corticoïdes (CS) sont préconisés, le 5-ASA n'a pas d'indication ;
- dans les formes modérées du grêle : un schéma identique est proposé, les antibiotiques ne sont indiqués qu'en cas de suspicion d'infection ;
- en cas de localisation colique : l'ASA peut être proposé dans les formes modérément actives ;
- dans les autres cas : les CS sont indiqués ;
- en cas de rechutes : l'AZA doit être proposé, l'infliximab (IFX) doit être envisagé chez les patients résistant à la fois aux CS et aux IS ;
- en cas d'atteinte distale : un traitement local peut être proposé ;
- en cas d'atteinte étendue du grêle : les CS sont indiqués en cas de forme modérée ou sévère et l'AZA est recommandé (chez les patients intolérants, le MTX doit être envisagé). L'IFX doit y être associé en l'absence de réponse, la chirurgie n'est pas à envisager ;
- en cas d'atteinte œsogastrique : les IPP seront proposés éventuellement en association aux CS, ou à l'AZA (voire au MTX en cas d'intolérance) ;

- en cas de résistance : l'IFX est une alternative possible ;
- en cas de sténose : des dilatations et la chirurgie doivent être proposées ;
- en cas de première poussée, si une rémission a été obtenue médicalement : un traitement d'entretien par mésalazine est une option thérapeutique possible bien qu'il n'y ait pas de preuve formelle de son efficacité ;
- une prophylaxie est recommandée après résection chirurgicale : le traitement de choix est la mésalazine à une dose supérieure à 2g/j.

En ce qui concerne les molécules issues de la biotechnologie, quelques publications intéressantes :

- D.G. MacIntosh *et al.* (Halifax) ont rapporté une étude contrôlée en double aveugle portant sur 290 MC modérées montrant que l'adalimumab, anticorps monoclonal IgG1 totalement humanisé, permettait la mise en rémission de 30 % des patients ;
- les injections répétées d'infliximab (IFX) sont sources de réaction d'hypersensibilité, M. Noman *et al.* (Louvain) ont montré que les IS permettaient de réduire l'immunogénicité de l'IFX ;
- G. Van Assche *et al.* (Louvain) ont montré, chez 133 MC actives, qu'une injection de 4 ou 10 mg/kg de Fontolizumab n'entraînait une amélioration significative que chez les MC ayant une CRP élevée ;
- J. Korzenik *et al.* (Boston) ont rapporté que l'injection sous-cutanée de 6 mcg/kg/j pendant 56 jours de sargramostim (facteur de croissance hématopoïétique) chez 124 MC actives modérées à sévères, était bien tolérée, permettait une réponse clinique chez 54 % des MC, une rémission clinique chez 40 % quelle que soit la valeur de la CRP avec une bonne tolérance (mais réactions locales fréquentes 90 % et douleurs osseuses 37 %). Un nouveau cycle de 8 semaines est bien toléré ;
- J. Valentine *et al.* (Gainesville) ont mentionné des effets secondaires moins fréquents (douleurs osseuses : 20 %) avec une efficacité équivalente ;
- K.R. Herrlinger *et al.* (Stuttgart) ont montré, chez 51 MC bénignes à modérées, qu'une injection par semaine pendant 12 semaines d'interleukine 11 recombinante humaine permettait de mettre en rémission les patients mais avec une réponse plus tardive et inférieure à celle obtenue avec 60 mg de prednisolone par jour ;
- en ce qui concerne la prévention des rechutes de la MC, à signaler l'étude prospective ouverte de S. Ardizzone *et al.* (Milan) montrant un effet comparable de l'azathioprine et du Pentasa dans la prévention des rechutes de la MC mise en rémission par traitement médical et chirurgical. L'analyse des sous-groupes montre que l'AZA est plus efficace chez les patients déjà opérés (tabagisme et fistule ne sont pas des facteurs discriminants).

Gilbert TUCAT

Réf : *UEGW* : 25-29 septembre 2004 (Prague)

LES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES INTESTINALES (MICI) AU 10^e SÉMINAIRE DU GETAID

Ce 10^e séminaire du GETAID, consacré à l'endoscopie des MICI, a permis d'associer une matinée interactive « live » et un après-midi de conférences reprenant les problèmes posés lors des démonstrations endoscopiques. Les cas cliniques, les questions suscitées, et l'avis des experts nous conduisent à retenir que le score de Rutgeerts (score simple permettant de prédire le risque de récurrence clinique après une résection iléocolique droite), réalisé 6 mois après une résection, permet d'après les experts de décider de la conduite à tenir (immunosuppresseurs ou pas). R. Kiesslich (Mainz) confirme en direct, et de façon tout à fait convaincante, l'intérêt de la chromoendoscopie et du zoom endoscopique pour la détection de dysplasie chez des patients souffrant de colites ulcéreuses de longue durée. La coloration au bleu de méthylène couplée au zoom permet une véritable histologie virtuelle permettant d'examiner *in vivo* les structures cellulaires.

Y. Bouhnik (Paris), Ph. Bullois (Lille) ont réalisé une dilatation perendoscopique au ballonnet d'une sténose anastomotique (sténose axiale sur un segment intestinal accessible, courte, moins de 5 cm). Sur un deuxième patient, mise en place de prothèse extensible (de type Z-stent) sans dilatation au préalable sur une sténose fibreuse évaluée à 5 cm de longueur. Habituellement, ces prothèses migrent entre 48 heures et 1 mois. Le grand intérêt de la prothèse par rapport à la dilatation serait de maintenir, de façon prolongée, l'efficacité de la dilatation et de retarder de façon très significative la récurrence.

Pour G. d'Haens (Louvain), la priorité dogmatique d'obtenir une cicatrisation endoscopique et histologique des lésions inflammatoires ne paraît plus une finalité nécessaire. La mise en quiescence cicatricielle ne modifie pas clairement le cours de l'histoire naturelle de la maladie et ne garantit pas : la durée de la rémission ; l'absence de rechute ; la prévention des complications (sténoses, fistules, cancer colorectal) ; le non recours à la chirurgie. À l'appui des études de Lémann et coll., Rutgeerts et coll., d'ACCENT I et des travaux de l'équipe belge, l'intérêt d'introduire précocement les thérapies favorisant la mise en rémission, notamment de l'Infliximab dans la maladie de Crohn sévère, a été invoqué. Les effets favorables du Natalizumab (antegren[®]) ont été rapportés.

Dignes d'Orlando (AGA 2003), en magnifiant les colorants vitaux par le grossissement endoscopique, les toujours impressionnantes images « jupitériennes » de R. Kiesslich (Mainz) ont étayé les publications japonaises (Tamura et coll.) en démontrant statistiquement le gain diagnostique dans le dépistage prophylactique des DALMs, HGIN et autres dysplasies de haut grade. L'expert de la chromoendoscopie s'est fait ensuite le promoteur de « l'endomicroscopie *in vivo* per coloscopique par laser confocal », onéreuse méthode prometteuse réservée à des centres hyper spécialisés. Comparée à l'examen anatomopathologique après biopsies traditionnelles, elle dégage une

sensibilité de 97,4 % pour une spécificité de 99,4 %. L'analyse histologique architecturale cryptique virtuelle permettrait ainsi d'emporter la décision d'une « nécessaire » chirurgie radicale, et d'en préciser ses limites.

R. Eliakim (Haïfa) a proposé des indications mesurées et adaptées de la capsule endoscopique dans le diagnostic positif et l'évaluation de l'efficacité thérapeutique au cours de la maladie de Crohn. L'innocuité et le bon rapport coût/bénéfice ne lui ont pas fait occulter les risques de blocage capsulaire, non encore clairement résolus par l'utilisation préliminaire du modèle Patency.

Pierre-Étienne BORD, Luc VANDROMME

Réf. : *Les MICI au 10^e Séminaire du GETAID : 28 janvier 2005 (Lille)*

LES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES INTESTINALES (MICI) AUX JOURNÉES FRANCOPHONES 2005

Ces 29^{es} Journées Francophones ont été, une nouvelle fois, l'occasion de nombreuses présentations sur les MICI. Contrairement aux dernières éditions, la place des publications sur les biotechnologies a considérablement diminué pour retrouver des thèmes plus classiques dont la physiopathologie, les enquêtes de pratique, le traitement et les résultats de la coelochirurgie ...

J. Gay *et al.* (Lille) ont montré l'importance des adipocytes du mésentère au cours de la maladie de Crohn (MC). Colonisés par des bactéries de la flore intestinale, selon un phénomène de translocation bactérienne, ils génèrent la production de médiateurs inflammatoires (TNF α , IL-1 β , IL-6) et lipogéniques (PPAR γ), rendant compte de l'hypertrophie de la graisse mésentérique au cours de la MC.

M. Seddik *et al.* (Lille) ont déterminé qu'histologiquement le grade de lipomatose est supérieur au cours de la RCH qu'au cours de la MC, les auteurs évoquent un trouble de l'adipogenèse dans la sous-muqueuse intestinale. Les adipocytes, se comportant comme des cellules macrophage-like, produiraient des médiateurs inflammatoires.

L'enquête réalisée par le CREGG, auprès des 2 039 HGE libéraux durant une période de 2 semaines, a permis à B. Richard-Molard et coll. de montrer que : 34 % des patients porteurs de MICI suivis en ville recevaient des immunosuppresseurs (IS) ; 30 % de l'azathioprine (AZA) ; et 4 % du méthotrexate. La prescription des IS est plus importante au cours de la MC (48 %) qu'au cours de la RCH (20 %) et des colites indéterminées (18 %).

Dans cette même population, J. Lapuelle et coll. ont montré qu'au cours des MICI : la coloscopie était essentiellement réalisée dans un but diagnostique ; qu'il y a peu d'endoscopies thérapeutiques (2 %) ; et que la recherche de dysplasie était réalisée chez seulement 44 % des colites évoluant depuis plus de 8 ans. Des progrès restent à faire dans ce domaine.

Le dosage des 6-TGN permet de s'assurer de l'adhérence à un traitement par AZA. En outre, X. Roblin *et al.* (Grenoble) ont montré qu'un taux de 6-TGN supérieur à 400 pmol/8x10⁸ érythrocytes est un facteur prédictif de résistance à l'AZA, justifiant de choisir une autre alternative thérapeutique.

L'essai ENACT-2., dont les résultats ont été rapportés par J.F. Colombel (Lille), avait pour but d'évaluer l'efficacité d'un traitement d'entretien par Natalizumab (300 mg en perfusion toutes les 4 semaines pendant un an), chez les patients ayant répondu à un traitement d'attaque (essai ENACT-1). Chez 309 MC, le maintien de la réponse et de la rémission est obtenu chez respectivement 53,6 et 39,2 % des patients traités contre 20 et 15 % chez les patients sous placebo. La tolérance a été satisfaisante mais l'information importante est que ce produit, indiqué dans le traitement de la PR et de la SEP, vient d'être retiré du commerce aux USA et au Canada suite à la survenue de 2 décès en rapport avec une encéphalopathie multifocale progressive : avenir compromis pour cette molécule !

A. Wicher *et al.* (Besançon) ont montré que l'utilisation de ciclosporine par voie orale à la dose de 4,8 mg/kg/j en 2 prises associée à un régime sans résidu permettait d'obtenir un résultat comparable à la voie veineuse tout en évitant les complications liées à l'hypocholestérolémie.

Progressivement, les biotechnologies voient leur champ s'élargir à la RCH.

G. Van Assche (Louvain) a rapporté une étude de phases I-II montrant un effet rapide (clinique et endoscopique) du Visilizumab (anticorps humanisé anti-CD3) dans les RCH résistantes aux corticoïdes. La tolérance a été bonne en dehors d'un phénomène de largage des cytokines pouvant durer plusieurs heures à la suite de l'injection.

Malgré les progrès médicaux réalisés durant ces dernières années, il reste encore une place non négligeable pour la chirurgie dans la prise en charge des patients porteurs de MICI.

Il n'est pas rare qu'après colectomie totale pour RCH, l'apparition de lésions digestives conduisent à conclure que le diagnostic initial aurait dû être celui de maladie de Crohn (MC). Une telle situation est survenue dans 15 % des colectomies réalisées dans la série de Saint-Antoine.

Quelles sont les conséquences d'une telle situation en fonction du type d'anastomose réalisé ?

I. Nion-Larmurier *et al.* (Paris) ont montré que si les patients ayant eu une AIA ont besoin de plus d'IS que ceux ayant subi une AIR, le risque de stomie définitive n'est pas différent dans les 2 groupes (risque actuariel à 10 ans : 20 %).

A. Alves a rapporté les résultats de l'équipe chirurgicale de Lariboisière dans les résections intestinales par voie laparoscopique. Entre novembre 1998 et septembre 2004, tous les patients ayant subi : soit une résection iléocœcale [76] ; soit une colectomie subtotale [36] ; soit une coloproctectomie totale [33], ont été analysés. Le taux de mortalité a été nul.

Chez 17 %, une conversion en laparotomie a été nécessaire. Une réintervention a été indispensable chez 8 patients pour fistule anastomotique [3], occlusion du grêle [1], ou hémopéritoine [4]. Les durées d'hospitalisation ont pu être réduites par cette technique (4,8 jours pour résection iléocœcale ; 9,3 jours pour colectomie subtotale ; et 11,3 jours pour anastomose iléoanale).

La même équipe montre que dans le sous-groupe de patients ayant subi une résection iléocœcale, chez les 30 % pour lesquels une conversion a été nécessaire, le nombre de poussées inflammatoires, la découverte peropératoire d'un abcès, d'une fistule sont des facteurs de risque de conversion sans que cela augmente la morbidité.

L'expérience personnelle et l'analyse de ces résultats ont permis à Y. Panis (Paris), au cours d'une conférence sur le traitement chirurgical de la MC, de distinguer 3 situations :

- les sténoses du grêle terminal nécessitant une résection iléocœcale : elles sont l'indication idéale de la coelioscopie avec tous ses avantages (esthétique, moindre traumatisme, moins d'adhérences, meilleur vécu) ;
- la MC perforante est également une excellente indication de la coelioscopie avec une mortalité faible (0 à 1 %), et une faible morbidité (13 % de complications septiques, 5,7 % de fistules). Les complications sont favorisées par une corticothérapie récente, la dénutrition, la découverte peropératoire d'abcès ou de fistule. Le risque de récurrence est identique après coelioscopie ou laparotomie ;
- dans les situations difficiles (récurrence après chirurgie, échec et résistance au traitement médical, colectasie, hémorragie, perforation), la coelioscopie peut également trouver sa place.

Que ce soit dans la chirurgie de la maladie de Crohn ou dans la chirurgie de la RCH, nos collègues chirurgiens ont fait d'énormes progrès. Les techniques actuelles permettent la réalisation de la plupart des gestes par voie laparoscopique. Cette technique moins traumatisante, avec ses multiples avantages, permet de réduire les durées d'hospitalisation et d'alléger les coûts, mais ne peut se concevoir que dans des centres spécialisés à la fois dans cette technique et dans la prise en charge des MICI, sinon gare aux catastrophes !

Gilbert TUCAT

Réf. : *Journées Francophones : 4-6 avril 2005 (Paris)*

LES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES INTESTINALES (MICI) À L'AGA 2005

L'AGA 2005 a été encore très riche dans les publications sur les MICI. En ce qui concerne la maladie de Crohn (MC), les publications essentielles ont eu pour thèmes les explorations du grêle et la thérapeutique dominée toujours par les immunosuppresseurs et l'infliximab (IFX).

Pour l'exploration du grêle, C.A. Solem (Rochester) *et al.*, dans une étude prospective portant sur 42 MC, ont montré que la vidéocapsule a une forte sensibilité (83 %) mais une faible spécificité (53 %) et qu'il est indispensable de réaliser, au préalable, une imagerie du grêle afin d'éliminer une sténose asymptomatique. L'entéroscanner est le meilleur moyen d'explorer le grêle avec une sensibilité de 82 % et une spécificité de 89 %. D'autre part, il permet de détecter des lésions extraluminales et de préciser la nature inflammatoire ou fibreuse des lésions.

Dans la prise en charge des patients sous azathioprine (AZA), B. Bonaz (Grenoble) a de nouveau rappelé que chez les patients traités par AZA, un taux de 6-TGN supérieur à 400 pmol/8x10⁸ érythrocytes est un facteur prédictif de résistance à l'AZA justifiant de choisir une autre alternative thérapeutique.

Dans le même esprit, M.F. Neurath (Mayence) *et al.* ont montré qu'un taux de 6-Tioguanosine Diphosphate (fraction des 6-TGN) supérieur à 15 % du taux de 6-TGN pouvait être un facteur prédictif de mauvaise réponse à l'AZA.

La cicatrisation muqueuse devient maintenant un critère d'évaluation de l'efficacité des traitements de la MC.

R. Panaccione (Calgary) a montré que lorsque le méthotrexate permettait une rémission clinique :

- une cicatrisation muqueuse complète était obtenue chez 59 % des MC ;
- presque complète chez 12 % ;
- partielle chez 12 %.
- seules 18 % des MC en rémission n'avaient pas d'amélioration endoscopique.

Les leucophrèses font, depuis quelques années, l'objet de publications par les auteurs japonais au cours de la RCH. Cette année, une équipe allemande a testé cette technique chez des MC actives corticodépendantes et ayant résisté à un traitement par AZA ou IFX. Dix-huit MC ont été enrôlées dans cet essai, permettant une rémission chez 8/18 MC au terme de 2 séances par semaine pendant 3 semaines. Quatre des six patients suivis à long terme étaient toujours en rémission sans corticoïdes 4 mois plus tard.

D. Hommes (Amsterdam) *et al.* ont comparé, dans une étude multicentrique, l'efficacité des techniques du « step-up » et du « top-down » chez les MC récentes. Cent trente MC actives nouvellement diagnostiquées ont bénéficié : soit du « step-up » (prednisolone (CS) à la dose de 40 mg/j jusqu'à mise en rémission, reprise du traitement en cas de rechute, mise sous AZA lors de la seconde rechute, puis mise sous IFX en cas de nouvelle rechute) ; soit de la technique du « top-down » (3 injections d'IFX à S0, S2 et S6 et mise en route d'un traitement par AZA).

À 12 mois, 77 % des patients du groupe « top-down » étaient en rémission contre 64 % du groupe « step-up », mais surtout près de 20 % du groupe « step-up » étaient devenus corticodépendants.

L'essai randomisé CLASSIC présenté l'an dernier à l'AGA avait montré que l'adalimumab (ADA) per-

mettait de mettre en rémission, à 4 semaines, certaines MC actives. Un essai complémentaire est en cours (CLASSIC II) pour évaluer l'efficacité d'un traitement d'entretien.

Dans l'attente de ces résultats, W. Sandborn a présenté un essai ouvert sur les 220 patients n'ayant pas répondu à l'ADA et chez qui le CDAI restait supérieur à 150 dans 95 % des cas. Ces patients ont reçu 40 mg d'ADA toutes les semaines ou toutes les 2 semaines. À 24 semaines, le CDAI avait baissé de plus de 100 points chez 70 % des MC et il était inférieur à 150 chez 33 %, montrant ainsi que l'absence de rémission à 4 semaines ne permet pas de conclure à l'absence d'efficacité à plus long terme.

Les publications concernant la RCH ont été nombreuses : dépistage des dysplasies et du traitement ont été les sujets les plus abordés.

La prévention du cancer colique chez les patients porteurs de RCH anciennes n'est manifestement pas faite de façon satisfaisante. En France, comme l'a montré l'étude du CREGG (J. Lapuelle *et al.*), seulement 45 % des localisations coliques des MICI ont subi une coloscopie de dépistage de dysplasie. En Hollande également, van Rijn *et al.* ont montré que, si la plupart des gastroentérologues néerlandais font des coloscopies de dépistage, les 4 biopsies dans chaque quadrant tous les 10 cm nécessaires pour le dépistage de la dysplasie ne sont réalisées que par 41 % des gastroentérologues. Aux USA, F.A. Farraye *et al.* (New York) ont montré que les gastroentérologues libéraux et hospitaliers ont des difficultés dans la prise en charge des polypes découverts au cours des RCH, et que la différenciation entre DALM et polypes n'est pas bien faite.

Pour le dépistage des dysplasies, l'avenir est vraisemblablement lié au développement de l'endomicroscopie.

Cette technique, présentée par R. Kiesslich (Mayence) en utilisant un laser microscope confocal miniaturisé inclus dans un endoscope, permet de déceler les anomalies des structures cellulaires, vasculaires et du tissu conjonctif. La comparaison des images obtenues à l'examen histologique des biopsies montre une sensibilité de 94,7 %, une spécificité de 98,3 % et une précision de 97,8 %. L'endomicroscopie permettrait donc de cibler les biopsies uniquement sur les zones suspectes. Il faudra comparer cette méthode au NBI dont l'accès sera certainement plus facile et moins coûteux.

Il faut insister sur l'arrivée en force des biotechnologies avec un inhibiteur de l'ICAM-1, l'alicaforfen et l'infliximab (IFX). L'alicaforfen, utilisé en lavements dans les RCH gauches, est bien toléré comme l'ont montré les 2 essais présentés respectivement par P.B. Miner *et al.* (Oklahoma City) et S.J. van Deventer (Amsterdam). Il permet d'obtenir un taux de rémission clinique plus élevé et plus durable que la mésalazine en lavements à la dose quotidienne de 4 g dans les formes légères à modérées.

Toutefois, et sans aucun doute, le fait marquant de cette AGA 2005 aura été la publication des 2 essais

multicentriques ACT 1 et ACT 2 rapportés par P. Rutgeerts et W. Sandborn. Ces 2 essais ont inclus chacun 364 RCH modérées à sévères qui ont reçu à S0, S2 et S6, puis toutes les 8 semaines : soit un placebo ; soit de l'IFX à la dose de 5 mg/kg ou de 10 mg/kg. Tous les patients dans l'essai ACT1 étaient corticodépendants, et résistants à l'AZA tandis que, dans l'essai ACT 2 ont également été inclus des RCH n'ayant résisté qu'au 5-ASA. Les résultats sont superposables dans les 2 essais ; le traitement par IFX, quelle que soit la dose, est bien toléré et permet d'obtenir, dès la 8^e semaine, une réponse ou une rémission clinique chez respectivement 65 % et 34 % des RCH (contre 29 % et 6 % pour le placebo). Ce

résultat se maintient à S30 avec un taux de rémission plus important chez les patients recevant 10 mg/kg d'IFX (60 %) que chez ceux recevant 5 mg/kg (47 %). Une cicatrisation des lésions muqueuses était présente dès S8 chez 60 % des RCH sous IFX contre 30 % dans le groupe placebo. Cette cicatrisation se maintenait à S30 chez 50 % des patients. Parallèlement, un sevrage en corticoïdes à S30 a pu être obtenu chez près de 18 % des RCH sous 5 mg/kg, et 27 % des RCH sous 10 mg/kg contre 3 % dans le groupe placebo.

Gilbert TUCAT

Réf. : *DDW* : 14-18 mai 2005 (Chicago)

Les résumés des références MICI essentielles des 12 derniers mois

SHEN B., FAZIO V.W., REMZI F.H., DELANEY C.P., ACHKAR J.A., BENNETT A., KHANDWALA F., BRZEZINSKI A., DOUMIT J., LIU W., LASHNER B.A. **Endoscopic balloon dilation of ileal pouch strictures.** *Am J Gastroenterol* 2004; 99:2340-7

La coloproctectomie totale avec anastomose iléoanale est considérée comme le traitement chirurgical de choix de la RCH. Toutefois, des sténoses au niveau de l'entrée ou de la sortie du réservoir peuvent survenir. Compte tenu des bons résultats obtenus dans les sténoses de la maladie de Crohn avec les dilata-tions endoscopiques au ballonnet, les auteurs ont voulu évaluer cette technique dans les sténoses des réservoirs iléaux après coloproctectomie.

B. Shen *et al.* ont utilisé un gastroscopie et des ballonnetts de 11 à 18 mm. L'efficacité du traitement a été évaluée sur le PDAI, le score de qualité de vie, et le calibre de la sténose apprécié par la résistance au passage de l'endoscope.

Dix-neuf patients porteurs de 14 sténoses à l'entrée du réservoir et 14 à la sortie du réservoir ont été inclus. Le nombre moyen de sténoses par patient était de 1,61. Toutes les sténoses ont été dilatées avec succès, avec en moyenne 1,74 séances pour chaque patient. Neuf patients ont eu une deuxième endoscopie 8 semaines plus tard, et 5 patients en ont eu une troisième à la 16^e semaine. Le score de sténose et le PDAI étaient significativement améliorés immédiatement après l'examen, à la 8^e et à la 16^e semaines ; le score de qualité de vie dès la 8^e semaine. Aucune complication n'est survenue, un seul patient a dû être opéré.

Ainsi pour les auteurs, la dilatation endoscopique au ballonnet est une technique efficace qui peut être proposée aux patients porteurs de sténose du réservoir iléal.

KANE S., LEMIEUX N. **The role of breastfeeding in postpartum disease activity in women with inflammatory bowel disease.** *Am J Gastroenterol* 2005; 100:102-5

S'il existe une controverse pour considérer l'allaitement comme un facteur de risque environnemental de transmission de la MC à l'enfant, il est, en revanche, classique de considérer que la période du *post-partum* est un facteur de risque de rechute de la MICI. Plusieurs études ont montré qu'au cours des maladies auto-immunes, l'allaitement pouvait avoir un effet délétère, des études *in vitro* montrant en particulier que la prolactine possède des propriétés pro inflammatoires favorisant notamment la libération de TNF. Les auteurs ont voulu évaluer l'effet de l'allaitement sur l'activité de la MICI.

Cent vingt deux femmes porteuses de MICI (40 RCH, 82 MC) âgées de 21 et 50 ans ayant eu une grossesse sans évolution de la MICI durant les cinq années précédentes ont été incluses. Dans ce groupe, 44 % ont allaité, la plupart étaient porteuses d'une RCH (71 % *vs* 29 %). Pour les 56 % de MICI qui n'ont pas allaité, l'absence d'allaitement était motivée par la crainte d'interactions médicamenteuses (52 %), les recommandations du médecin (30 %), un choix personnel (18 %). L'ancienneté de la maladie et le nombre de poussées n'ont pas influé dans le choix d'allaiter en cas de RCH. Les patientes porteuses de MC qui ont allaité n'avaient pas eu de poussée dans les 18 derniers mois, n'avaient pas d'atteinte étendue notamment du grêle, prenaient rarement des immunomodulateurs. La plupart des MC ont expliqué qu'elles craignaient que l'interruption de leur traitement pour la grossesse entraîne une rechute de leur MICI.

Parmi les 122 patientes, 30 % ont eu une poussée dans le post-partum, 64 % d'entre-elles avaient allaité au moins un mois. Il s'est écoulé en moyenne

4 à 12 mois entre le début de l'allaitement et la poussée. Ainsi, en cas d'allaitement, le risque de poussée pour une femme porteuse de MICI est de 2,2, il est de 0,89 en cas de RCH et de 3,8 en cas de MC. La majorité des femmes qui ont allaité ont interrompu le traitement de leur MICI (74 %). La plupart du temps, la décision de cet arrêt a été décidée avec l'obstétricien ou le pédiatre, mais pas avec le gastroentérologue. En l'absence d'interruption du traitement de la MICI, le risque global de poussée est de 1,3 (0,9 pour la RCH et 2,1 pour la MC).

Cette étude montre qu'à la condition de poursuivre le traitement de la MICI, l'allaitement ne constitue pas un facteur de risque de rechute. Toutefois, cet article ne permet pas de conclure de façon formelle car d'une part, seulement 44 % des femmes éligibles ont allaité et que, d'autre part, il s'agit d'une étude rétrospective.

SUMMERS R.W., ELLIOTT D.E., URBAN J.F., THOMPSON R.A. **Trichuris suis therapy in Crohn's disease.** *Gut* 2005; 54:87-90

L'Iowa est le premier état des USA pour l'élevage de porcins. Or, ces porcins sont souvent infectés par *Trichuris suis*, un nématode du porc non pathogène chez l'homme. Constatant la rareté des MICI chez les patients porteurs de parasitose et ayant à portée de main une « matière première » non pathogène, l'équipe de R.W. Summers de Iowa City, en collaboration avec les services du ministère de l'Agriculture, ont voulu évaluer l'efficacité de *Trichuris suis* dans le traitement des MICI. Ils avaient déjà publié une étude pilote dans les MICI (*Am J Gastroenterol* 2003; 98:2034-41) et ils ont décidé de réaliser un essai ouvert dans la MC : 29 patients avec une MC active définie par un CDAI \geq 220 ont participé à cet essai.

Tous les patients ont ingéré 2 500 œufs vivants de *T. suis* toutes les 3 semaines pendant 24 semaines. Une rémission était définie comme une diminution du CDAI au-dessous de 150, une réponse clinique par une baisse du CDAI de 100.

À la 24^e semaine, 23/29 MC (79,3 %) des MC avaient répondu, et 21/29 (72,4 %) étaient en rémission. La baisse médiane du CDAI, chez les répondants, a été de 171 points. L'analyse à la 12^e semaine montre des résultats équivalents. Il n'a pas été observé d'effet secondaire.

Les résultats de cet essai conduisent les auteurs à penser qu'une exposition à un helminthe pourrait procurer une protection vis-à-vis de la réaction inflammatoire d'origine immune et que *Trichuris suis* pourrait être une alternative ou un complément aux traitements classiques. Un essai randomisé devrait être mis en route.

CHONG A.K., TAYLOR A., MILLER A., HENNESSY O., CONNELL W., DESMOND P. **Capsule endoscopy vs push enteroscopy and enteroclysis in suspected small-bowel Crohn's disease.** *Gastrointest Endosc* 2005; 61:255-61

Dans une étude prospective en aveugle concernant des patients porteurs de MC (groupe 1 = 22) et des

patients suspects de MC (groupe 2 = 21), cette équipe australienne a tenté d'évaluer le rendement de la vidéocapsule par rapport à l'entéroclyse poussée et au transit du grêle par entérocyse.

Tous les patients ont subi un examen par vidéocapsule et par entéroclyse poussée : 6 patients n'ont pu subir le transit du grêle par entérocyse (la sonde nasojéjunale n'est pas restée en place chez 4 ; un patient n'a pas toléré la sonde ; chez un autre, le transit a été trop rapide pour permettre un double contraste).

La capsule a permis de visualiser des lésions muqueuses chez 77 % des patients du groupe 1 et chez 10 % des patients du groupe 2. Chez les patients dont le diagnostic de MC est connu, la capsule a détecté plus de lésions muqueuses (érosions) que les autres explorations ($p < 0,001$).

En revanche, chez les patients dont le diagnostic de MC est simplement suspecté, le diagnostic de MC n'a pu être affirmé que chez 10 % des patients et il n'y avait pas de différence significative dans l'efficacité diagnostique des différentes techniques d'exploration.

COSNES J., NION-LARMURIER I., BEAUGERIE L., AFCHAIN P., TIRET E., GENDRE J.P. **Impact of the increasing use of immunosuppressants Crohn's disease on the need for intestinal surgery.** *Gut* 2005; 54:237-41

Les immunosuppresseurs sont utilisés de plus en plus précocement au cours de la maladie de Crohn (MC). Sont-ils capables de modifier l'histoire naturelle de la maladie et, en particulier, permettent-ils de réduire le risque d'intervention chirurgicale ? C'est à cette question qu'ont tenté de répondre J. Cosnes *et al.*

Cette étude rétrospective a porté sur les dossiers de 2 573 MC vues dans le même centre hospitalier entre janvier 1978 et décembre 2002. Les 565 patients vus durant les 3 premiers mois de leur maladie ont été sélectionnés. Ils ont été groupés dans 5 cohortes en fonction de la date d'apparition de leur maladie (1978-82, 1983-87, 1988-92, 1993-97, 1998-2002).

On constate que la probabilité pour un patient de recevoir un immunosuppresseur est passée de 0 dans la cohorte 1978-82 à 0,13, 0,25, 0,25 et 0,56 dans les cohortes 1983-87, 1988-92, 1993-97, 1998-2002. Parallèlement, le risque cumulé de résection intestinale est resté inchangé (0,35). Le risque d'apparition d'une sténose ou d'une fistule est resté également inchangé. L'analyse des 2 008 MC qui ont été vues dans ce centre, plus de 3 mois après le diagnostic, montre des résultats identiques.

Ainsi, les auteurs confirment une utilisation de plus en plus précoce des immunosuppresseurs au cours de la maladie de Crohn, mais il ne semble pas que ceux-ci soient capables de modifier l'histoire naturelle de la maladie : ils ne réduisent ni le nombre de fistules, ni le nombre de sténoses, ni les interventions chirurgicales.

MAHADEVAN U., KANE S., SANDBORN W.J., COHEN R.D., HANSON K., TERDIMAN J.P., BINION D.G. **Intentional infliximab use during pregnancy for induction or maintenance of remission in Crohn's disease.** *Aliment Pharmacol Ther* 2005 Mar 15; 21:733-8

En mai 2001, à Atlanta lors de l'AGA, J.A. Katz *et al.* avaient rapporté 58 grossesses survenues chez des patientes ayant reçu de l'infliximab avant et/ou pendant la grossesse. Ils avaient montré que l'incidence des fausses couches et de la prématurité était comparable à celle d'une population témoin.

U. Mahadevan *et al.* ont réalisé une étude rétrospective chez des MC qui ont été traitées intentionnellement par infliximab au cours de la grossesse. Cette étude rétrospective porte sur 10 patientes (8 en traitement d'entretien, 2 en traitement initial). Aucune malformation congénitale n'a été observée, pas de retard. Trois enfants étaient prématurés et avaient un poids de naissance bas.

Les auteurs insistent sur la nécessité de collecter toutes les informations de ce type afin d'avoir une idée réelle sur la tératogénicité de l'infliximab à la fois durant la grossesse, mais également durant l'allaitement.

VODERHOLZER W.A., BEINHOELZL J., ROGALLA P., MURRER S., SCHACHSCHAL G., LOCHS H., ORTNER M.A. **Small bowel involvement in Crohn's disease: a prospective comparison of wireless capsule endoscopy and computed tomography enteroclysis.** *Gut* 2005; 54:369-73

Cet essai prospectif de l'équipe berlinoise de H. Lochs porte sur 56 MC, et visait à comparer le rendement de la vidéocapsule par rapport à l'entéroscooper (scanner avec injection après avoir distendu le grêle par une ingestion de 2 l d'eau à l'aide d'une sonde d'entérocluse). Après réalisation de l'entéroscooper, 14 patients ont été exclus de l'essai car porteurs de sténose du grêle d'un calibre inférieur à 1 cm.

Sur les 41 patients restants (33 ayant une maladie active CDAI > 150 et 8 ayant une maladie non active), des anomalies du grêle (érythème, dénudation villositaire, ulcération aphteuse, ulcération, aspect pavimenteux, sténose) ont été observées dans 61 % des cas. Des anomalies iléocœcales étaient présentes chez 24 (43 %) des patients. L'entéroscooper n'a détecté des lésions inflammatoires du grêle que dans 29 % des cas. En revanche, des anomalies de l'iléon terminal ont été décelées chez 49 % des patients.

Ainsi, la vidéocapsule permet la détection d'un nombre plus important de lésions du grêle que l'entéroscooper ($p = 0,007$). L'infériorité de la capsule dans la détection des lésions du grêle terminal est liée essentiellement à des problèmes techniques (chez 10 patients, la capsule n'a pu explorer le grêle terminal : panne de batterie, méconnaissance ainsi 6 atteintes du grêle terminal) qui devraient être résolus prochainement. Dans 2 cas, malgré la réalisation préalable de l'entéroscooper, 2 sténoses serrées ont

été méconnues, responsables de 2 obstructions de sténose par la vidéocapsule (l'une traitée par 100 mg/j de prednisolone durant 3 jours, l'autre par extraction au cours d'une entéroscopie poussée).

RUTGEERTS P., VAN ASSCHE G., VERMEIRE S., D'HAENS G., BAERT F., NOMAN M., AERDEN I., DE HERTOOGH G., GEBOES K., HIELE M., D'HOORE A., PENNINGCKX F. **Ornidazole for prophylaxis of postoperative Crohn's disease recurrence: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial.** *Gastroenterology* 2005; 128:856-61

Le but de cet essai était d'évaluer l'efficacité de 1 g d'ornidazole dans la prévention des rechutes de la MC blanchie par une résection iléocolique.

Quatre-vingts MC ont participé à cette étude randomisée en double aveugle et ont reçu, dans la semaine suivant la résection et pendant un an, soit un gramme d'ornidazole, soit un placebo pendant 12 mois. L'évaluation a été faite sur des données cliniques et endoscopiques (score de Rutgeerts).

À un an, le taux de récurrence clinique a été de 37,5 % dans le groupe placebo contre 7,9 % dans le groupe ornidazole ; le taux de récurrence endoscopique a été de 79 % pour le placebo contre 53,6 % pour le groupe ornidazole. Il est important de noter que cet essai montre qu'une récurrence endoscopique, à 3 et 12 mois, permet de prédire une récurrence clinique.

La tolérance de l'ornidazole pendant une période d'un an n'est pas excellente : 68 % des patients dans le groupe ornidazole ont eu des effets secondaires contre 30 % pour le placebo. Ces effets secondaires ont nécessité l'arrêt de l'essai chez 12/38 (31 %) des patients du groupe ornidazole, et chez 5/40 (12 %) des patients sous placebo. Il est à signaler que les 8 manifestations neurologiques (paresthésies, neuropathies) survenues chez les patients sous ornidazole ont toutes été régressives en 1 à 6 mois.

SUMMERS R.W., ELLIOTT D.E., URBAN J.F., THOMPSON R.A. **Trichuris suis therapy for active ulcerative colitis: A randomized controlled trial.** *Gastroenterology* 2005; 128:825-32

Dans leur essai ouvert de traitement de la MC par *Trichuris suis*, paru dans *Gut* (*Gut* 2005; 54:87-90), R.W. Summers *et al.* préconisaient la réalisation d'un essai randomisé pour vérifier l'efficacité d'un traitement par helminthe dans les MICI. Il n'a fallu attendre que quelques semaines pour que la même équipe publie, mais cette fois dans *Gastroenterology*, un essai randomisé, non dans la MC, mais dans la RCH.

Dans cet essai en double aveugle contre placebo, les auteurs ont testé l'efficacité de l'absorption de 2 500 œufs de *Trichuris suis* toutes les 2 semaines, pendant 12 semaines chez 54 RCH. La sévérité de la RCH était évaluée par l'UCDAI (index d'activité modifié du score de Truelove et Witts). À l'inclusion, tous les patients avaient un score supérieur ou égal à 4.

À 12 semaines, une amélioration (en intention de traiter) est survenue chez 13/30 patients traités (43,3 %) contre 4/24 dans le groupe placebo (16,7 %). En revanche, il n'y avait pas de différence en ce qui concerne le taux de rémission (autant de patients dans les deux groupes avaient, en fin d'étude, un UCDAI \leq 2).

Bien que l'effectif soit faible, il semble qu'une meilleure réponse puisse être obtenue en cas de colite étendue et de maladie récente. La réponse survient en général dès la 6^e semaine.

Aucun effet secondaire n'a été observé, y compris chez les patients sous corticoïdes et immunosuppresseurs.

Les auteurs concluent que l'utilisation de *Trichuris suis* pourrait être une alternative thérapeutique, que d'autres parasites pourraient peut-être s'avérer efficaces, que les doses utilisées doivent être optimisées et qu'un large essai est nécessaire.

KORZENIK J.R., DIECKGRAEFE B.K., VALENTINE J.F., HAUSMAN D.F., GILBERT M.J. for the sargramostim in Crohn's Disease Study Group. **Sargramostim for active Crohn's disease.** *N Engl J Med* 2005; 352:2193-201

La sargramostim est un facteur de croissance des leucocytes (GM-CSF) utilisé par les hématologues au cours des chimiothérapies. En se basant sur le fait qu'une pénétration des bactéries lumineales pourrait déclencher le processus inflammatoire, J.R. Korzenik *et al.* ont pensé qu'on pourrait améliorer les patients en préférant un traitement qui augmente les défenses immunitaires à un traitement immunosuppresseur.

Dans une étude multicentrique, randomisée en double aveugle contre placebo, ils ont inclus 124 MC modérées à sévères ($275 < \text{CDAI} < 450$). Quarante-neuf MC ont reçu de la sargramostim à la dose de 6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ pendant 56 jours, 43 ont reçu le placebo. Au terme de l'essai, une baisse du CDAI de 100 points a été obtenue chez 48 % des MC sous sargramostim contre 26 % des MC sous placebo, et une rémission (CDAI < 150) chez 40 % dans le groupe sargramostim contre 19 % dans le groupe placebo.

Trente jours après la fin de l'essai, 30 MC du groupe placebo et 53 du groupe sargramostim ont été évalués. La réponse clinique persistait (48 % des MC sous sargramostim *vs* 28 % du groupe placebo) ainsi que la rémission (33 % *vs* 14 %).

En ce qui concerne la tolérance, s'il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes dans le nombre d'effets secondaires, il faut noter dans le groupe sargramostim 90 % de réactions au site d'injection (*vs* 12 %) et des douleurs osseuses (37 % *vs* 7 %). Trois événements sévères sont survenus dans le groupe sargramostim : une migraine, un épisode de léthargie et un déficit moteur. Ces troubles ont régressé sans séquelle.

L'effet sur la muqueuse, apprécié sur le CDEIS, montre une différence significative mais le nombre de patients évalués est faible (19 du groupe sargramos-

tim et 10 placebo). En revanche, l'amélioration de la qualité de vie est nettement améliorée dans le groupe sargramostim.

LEMANN M., MARY J.Y., COLOMBEL J.F., DUCLOS B., SOULE J.C., LEREBOURS E., MODIGLIANI R., BOUHNIC Y. for the Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). **A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine.** *Gastroenterology* 2005; 128:1812-18

Y. Bouhnik *et al.* (*Lancet* 1996; 347:215-9) avaient montré dans une étude ouverte que les MC qui avaient suivi un traitement par azathioprine durant plus de 3 ans et demi avaient un risque faible de rechute lors de l'arrêt de ce traitement. Le GETAID a décidé d'entreprendre une étude multicentrique en double aveugle afin de confirmer cette hypothèse.

Quatre-vingt-trois MC, en rémission clinique avec un traitement par azathioprine pris depuis plus de 42 mois, ont accepté de participer à cet essai ; durant une période de 18 mois, 40 MC ont reçu de l'azathioprine, et 43 MC un placebo.

À 18 mois, 3 MC du groupe azathioprine avaient rechuté contre 9 dans le groupe placebo. La durée de la rémission était de $17,3 \pm 0,5$ mois dans le groupe azathioprine et $15,9 \pm 0,9$ mois dans le groupe placebo. La méthode d'analyse de non-infériorité (voir ci-dessous) montre qu'il n'est pas possible d'affirmer que le placebo est moins efficace que l'azathioprine. Les analyses de sous-groupes permettent toutefois de préciser qu'une CRP > 20 , la prise de corticoïdes durant les 50 derniers mois et un taux d'hémoglobine $< 12 \text{ g}$ sont des facteurs indépendants associés à un taux de rechute supérieur. En revanche, le tabac, la persistance de lésions endoscopiques et la durée du traitement avant l'inclusion n'étaient pas des facteurs prédictifs.

Ainsi, cette étude montre que le taux de rechutes après arrêt d'un traitement par azathioprine, même lorsque celui-ci est prolongé, est près de 3 fois supérieur à celui observé lorsque le traitement est poursuivi.

Les auteurs ont décidé d'utiliser un essai de non-infériorité. Ce type d'essai a pour but de démontrer que le traitement testé (en l'occurrence le placebo) est aussi efficace qu'un traitement de référence, (en l'occurrence l'arrêt de l'azathioprine) tout en prenant en compte que le traitement expérimental a des avantages sur le traitement de référence sur certains points (ici la toxicité de l'azathioprine). Ce type d'essai est parfois sujet à controverse mais tout dépend du seuil d'équivalence choisi : en l'occurrence M. Lémann *et al.* avaient pris, comme hypothèse, un taux de rechute de 10 % sous azathioprine et un taux de 20 % de rechute pour parler de non-infériorité. Le taux de rechute dans le groupe azathioprine a été de 7,9 %, celui dans le groupe placebo de 26 %.

De tels résultats ne peuvent que conduire à préconiser de ne pas envisager l'arrêt de l'azathioprine chez les patients qui sont en rémission même lorsque le traitement est poursuivi depuis longtemps.

JÄRNEROT G., HERTERVIG E., FRIIS-LIBY I., BLOMQUIST L., KARLEN P., GRÄNNÖ C., VILIEN M., DANIELSSON A., VERBANN H., HELLSTRÖM P.M., Magnuson A., Cuman B. **Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: A randomized, placebo-controlled study.** *Gastroenterology* 2005; 128:805-11

L'infliximab (IFX) a prouvé son efficacité tant au cours de la maladie de Crohn active luminale et dans les formes actives fistulisées que dans le traitement d'entretien. Les formes sévères de RCH peuvent résister à une corticothérapie par voie veineuse et conduire à une colectomie bien que la ciclosporine ait prouvé son efficacité dans ce type d'indication au prix d'effets secondaires parfois sévères. La sévérité de ces effets secondaires a conduit les équipes suédoises et certaines équipes danoises à renoncer à la ciclosporine. Compte tenu de ces données, G. Järnerot *et al.* ont décidé de réaliser une étude randomisée en double aveugle avec l'IFX chez les RCH sévères ayant les critères de RCH fulminantes au 3^e ou au 7^e jour d'un traitement par corticoïdes par voie veineuse. Les résultats ont été analysés en intention de traiter. L'objectif principal était la colectomie ou le décès 3 mois après la randomisation. Les objectifs secondaires étaient la rémission clinique et endoscopique à 3 mois chez les patients non opérés.

Cinquante-cinq patients ont été inclus (24 ont reçu de l'IFX, 21 du placebo). Aucun décès n'est survenu. Une colectomie a été nécessaire chez 7 RCH du groupe IFX contre 14 du groupe placebo. Aucun effet secondaire sévère n'a été observé. Dans le groupe placebo, 3 RCH ont été opérées à la suite de complications septiques.

Ainsi pour les auteurs, l'IFX à la dose de 4-5 mg/kg est un traitement efficace (une colectomie n'a été nécessaire que chez 29 % des patients contre 67 % dans le groupe placebo) et bien toléré au cours des poussées sévères de RCH ne répondant pas à un traitement conventionnel par corticoïdes.

KANDIEL A., FRASER A.G., KORELITZ B.I., BRENSINGER C., LEWIS J.D. **Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine.** *Gut* 2005; 54:1121-25

L'utilisation des immunosuppresseurs (IS) est de plus en plus fréquente et de plus en plus précoce. Compte tenu d'études aux résultats discordants, des doutes persistent quant à leur rôle potentiel dans l'apparition de lymphome. A. Kandiel *et al.* ont donc décidé de réaliser une méta-analyse afin d'évaluer le risque relatif de lymphome chez les patients porteurs de MICI traités par azathioprine (AZA) ou 6-MP.

Compte tenu des critères utilisés par les auteurs, seules 6 études ont pu être incluses dans cette méta-analyse. Le risque relatif est évalué à 4,18 (11 cas observés pour 2,63 attendus). Les auteurs insistent toutefois sur le fait qu'il n'est pas possible de conclure de façon formelle sur la responsabilité de l'AZA ou du 6-MP car il n'est pas exclu que la sévérité de la maladie (qui justifie la prescription d'IS) soit, à elle seule ou en association avec la prise d'IS, responsable de l'augmentation du risque relatif. Par ailleurs, ils font remarquer que même si le risque est imputable aux IS, il est largement compensé par les avantages du traitement chez la majorité des patients.

MARTEAU P., PROBERT C.S., LINDREN S., GASSUL M., TAN T.G., DIGNASS A., BEFRITS R., MIDHAGEN G., RADEMAKER J., FOLAGER M. **Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled study.** *Gut* 2005; 54:960-65

Étude visant à évaluer l'utilité, chez les RCH modérément actives, de l'adjonction d'un lavement de mésalazine à de la mésalazine par voie orale à la dose de 2g 2 fois par jour. Cent vingt sept patients porteurs de RCH ont été inclus dans un essai de 8 semaines. Les patients recevaient au coucher pendant les 4 premières semaines, soit un lavement de 1g de mésalazine, soit lavement d'un placebo. L'objectif principal était le taux de rémission à la 4^e semaine basée sur le UCDAI (UCDAI < 2), les objectifs secondaires : la rémission à la 8^e semaine, le taux d'amélioration (baisse de l'UCDAI de plus de 2 points) à la 4^e et à la 8^e semaines, et le temps nécessaire à l'arrêt des rectorragies.

À la 4^e semaine, une rémission a été obtenue chez 44 % des patients ayant reçu des lavements contre 34 % chez ceux qui ont reçu le placebo. À la 8^e semaine (4 semaines après l'arrêt des lavements), la rémission était présente chez 64 % des patients traités contre 43 % du groupe placebo. Une amélioration était présente à la 4^e et à la 8^e semaines chez respectivement 89 et 86 % dans le groupe traité et de 62 et 68 % dans le groupe placebo. En revanche, il n'a pas été noté de différence entre le temps nécessaire à l'arrêt des rectorragies dans les 2 groupes.

Ces résultats conduisent les auteurs à préconiser l'association voie orale et lavement en première ligne dans le traitement des RCH modérées étendues.

ABERRA F.N., BRENSINGER C.M., BILKER W.B., LICHTENSTEIN G.R., LEWIS J.D. **Antibiotic use and the risk of flare of inflammatory bowel disease.** *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3:459-65

Le rôle de la flore intestinale dans la pathogénie des MICI est admis. Les antibiotiques modifiant cette flore, les auteurs ont émis l'hypothèse que l'utilisation d'antibiotiques en période de rémission pourrait réduire le risque de poussée.

Pour réaliser cette étude, les auteurs ont utilisé le General Practice Research Database (GPRD). Le GPRD est une base de données britannique créée en 1987 qui comprend tous les renseignements fournis par environ 2 000 médecins généralistes anglais (98 % de la population anglaise est enregistrée chez un généraliste, responsable de la quasi-totalité des prescriptions), et comprend des données concernant 8 000 000 de patients, soit 6 % de la population du Royaume-Uni. Des études antérieures ont montré que les données de ce registre constituent un échantillon représentatif de la population britannique.

Tous les patients porteurs de MICI ont été sélectionnés. Dans cette étude rétrospective, chaque patient a été son propre contrôle (le cas est le patient lorsqu'il est en poussée, le contrôle est le même patient lorsqu'il n'est pas en poussée). Seuls les patients porteurs de MICI et ne prenant plus de traitement depuis plus de 4 mois ont été pris en compte. En effet, les auteurs ont considéré qu'un patient avait eu une poussée s'il recevait une prescription de corticoïdes ou de mésalazine. Ils ont rapproché la survenue d'une poussée (reprise de mésalazine ou de corticoïdes) à la prise d'antibiotiques dans les 15 jours, entre le 16^e et le 30^e jour, le 31^e et le 60^e jour précédant la poussée. L'analyse a montré que, dans la majorité des cas, l'AB était prescrit pour une infection respiratoire.

Sur 1 205 MC dont le suivi médian était de 4,3 ans et ayant eu un nombre médian de poussées de 2, la prise d'antibiotiques était associée à une réduction du risque de poussée (OR = 0,78). L'effet était plus évident lorsque la prise d'antibiotiques était plus récente. Sur 2 230 RCH, dont le suivi médian était de 4 ans et ayant eu un nombre médian de poussées de 2, le risque de poussée était quasi identique (OR = 0,96), bien qu'un effet protecteur potentiel est observé chez les patients ayant pris des AB dans les 15 jours (OR = 0,66).

Ainsi, la prise d'antibiotiques dans les 60 jours est associée à un moindre risque de poussée chez les patients porteurs de MC mais pas chez ceux porteurs de RCH. L'effet protecteur des AB s'amenuise avec le temps.

MARMO R., ROTONDANO G., PISCOPO R., BIANCO M.A., SIANI A., CATALANO O., CIPOLETA L. **Capsule involvement versus enteroclysis in the detection of small-bowel involvement in Crohn's disease: A prospective trial.** *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 8:772-6

Le but de cette étude prospective a été de comparer l'efficacité diagnostique de la capsule et du transit du grêle par entéroclyse dans le bilan de la MC du grêle.

Trente et une MC, ayant une MC prouvée endoscopiquement et histologiquement, ont subi initialement un examen par transit du grêle par entéroclyse suivi immédiatement par un examen par capsule endoscopique.

Des anomalies ont été objectivées chez 8/31 MC par entéroclyse et chez 22/31 des MC par la capsule (25,8 % versus 71 %). Chez 16 patients, ayant des lésions du grêle terminal affirmées par l'endoscopie

rétrograde, l'efficacité diagnostique de la capsule a été supérieure à celle de l'entéroclyse (89 % vs 37 %). Chez 15 patients, sans lésion du grêle terminal, des anomalies ont été retrouvées par la capsule chez 7 patients et chez seulement 2 par l'entéroclyse. Seules 2 lésions détectées par l'entéroclyse ont échappé à la capsule et celle-ci a permis de révéler, dans 45 % des cas, des lésions méconnues par l'entéroclyse.

Ainsi pour les auteurs, la capsule est supérieure à l'entéroclyse pour détecter et préciser l'extension de la MC et pourrait devenir le « gold standard » dans le bilan de la MC du grêle en l'absence de sténose et de fistule.

GARCIA RODRIGUEZ L.A., GONZALEZ-PEREZ A., JOHANSSON S., WALLENDER M.A. **Risk factors for inflammatory bowel disease in the general population.** *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22:309-16

Les auteurs ont profité du registre britannique GPRD (voir l'article de ABERRA F. *et al.* : « Antibiotic use and the risk of flare of inflammatory bowel disease ») pour tenter de déterminer des facteurs de risque de MICI. Ils ont sélectionné l'ensemble des patients âgés de 20 à 84 ans entre 1995 et 1997. Parmi eux, 444 cas incidents de MICI ont été confirmés et comparés à une population contrôle de 10 000 personnes.

Les incidences respectives de la RCH de la MC et de la colite indéterminée (CI) ont été respectivement de 11, 8 et 2 pour 105. Chez les femmes, les auteurs ont identifié que la prise au long cours d'une contraception orale augmentait le risque de RCH (OR = 2,35) de MC (OR = 3,15). De façon analogue, la prise au long cours d'une hormonothérapie substitutive augmentait le risque de MC (OR = 2,60) mais pas de RCH. Les fumeurs avaient un risque de RCH plus faible mais un risque plus élevé de MC. Un antécédent d'appendicectomie était associé à une réduction du risque de RCH (OR = 0,37).

Si cette étude confirme des données connues, en ce qui concerne le tabac et l'appendicectomie, elle montre que la contraception orale pourrait favoriser la survenue de la RCH et de la MC tandis que J. COSNES *et al.* (Oral contraceptive use and the clinical course of Crohn's disease: a prospective cohort study. *Gut* 1999; 45:218-22) avaient montré que, chez les patientes porteuses de MC, la contraception orale ne semble pas influencer l'activité de la maladie.

VAN STAA T.P., CARD T.R., LEUFKENS H.G.M., LOGAN R.F.A. **5-aminosalicylate use and colorectal cancer risk in inflammatory bowel disease: a large epidemiological study.** *Gut* 2005 (à paraître)

J.A. Eaden *et al.* (*Gut* 2001; 48:526-35) avaient montré dans une méta-analyse qu'une RCH sur cinq développera un cancer colorectal (CCR) après 30 ans d'évolution et que ce risque est d'autant plus élevé que la maladie est étendue et évolue depuis longtemps. Deux études cas-contrôle (Moody G.A. *et al.* *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8:1179-83 et

Lindberg B.U. *et al. Dis Colon Rectum* 2001; 44:77-85) ont montré que ce risque était plus faible chez les patients prenant régulièrement des 5-ASA et deux études de cohorte ont suggéré que les patients suivant un traitement régulier par 5-ASA avaient un risque plus faible de CCR. En utilisant le fichier de données des médecins anglais, sur lequel sont enregistrées en particulier toutes les délivrances de médicaments, les hospitalisations..., van Stass *et al.* ont tenté d'évaluer le risque de CCR chez les patients prenant des 5-ASA. Tous les patients ayant reçu du 5-ASA ou de la sulfasalazine, porteurs d'une MICI, ont été sélectionnés. Ils ont été comparés à un groupe apparié de patients n'ayant pas reçu de 5-ASA et n'ayant pas de MICI. Un sous-groupe a été plus particulièrement étudié : les MICI prenant régulièrement du 5-ASA.

Sur les 18 969 MICI prenant du 5-ASA (âge médian : 48 ans ; suivi médian : 6 ans ; nombre moyen de prescriptions de ASA 19,4), 124 CCR sont survenus (100 chez des patients ayant utilisé du 5-ASA dans les 6 derniers mois). Il s'agissait essentiellement de RCH (76 %). Chacun des 100 patients ayant utilisé du 5-ASA dans les 6 derniers mois et porteur de CCR a été apparié à 6 patients porteurs de MICI prenant régulièrement du 5-ASA. L'analyse de ce sous-groupe fait apparaître que les facteurs de risque de CCR étaient : un antécédent de polype (OR = 10,24) ; des consultations pour symptômes en rapport avec la MICI, type de la MICI (RCH > Crohn) ; ancienneté de la maladie (> 10 ans). En revanche, si la prise d'AINS était moins importante chez les patients n'ayant pas de CCR, la différence n'était pas significative. Les patients ayant utilisé du 5-ASA régulièrement dans les 12 mois précédant avaient un risque plus faible de CCR (OR = 0,67), de même l'effet préventif de la mésalazine semble supérieur à celui de la sulfasalazine.

Chez les patients ayant pris des 5-ASA en association à des corticoïdes ou des immunosuppresseurs, il n'y avait pas de différence entre les utilisateurs réguliers et irréguliers de 5-ASA.

Ainsi, cette nouvelle étude de cohorte rétrospective semble montrer encore un effet protecteur des

5-ASA dans la prévention du CCR au cours des MICI.

JOEL M. GELFAND J.M., LEWIS J.D. **Increased Risk of demyelinating diseases in patients with inflammatory bowel disease.** *Gastroenterology* (sous presse).

La survenue de cas de scléroses en plaques au cours des MICI est classique. Il a même été rapporté que l'incidence était 3 fois plus importante que dans la population générale mais le nombre de patients dans ces séries était faible, ne permettant pas de conclure de façon définitive. La survenue de cas de sclérose en plaques ou d'autres maladies démyélinisantes a été signalée au cours de traitement anti-TNF.

Afin d'essayer de préciser l'importance des manifestations neurologiques dans ces pathologies, les auteurs ont réalisé une étude rétrospective reprenant l'ensemble des MICI traitées entre 1988 et 1997 enregistrées dans le General Practice Research Database (GPRD). [Voir les informations concernant le GPRD dans l'article de ABERRA F. *et al.* : « Antibiotic use and the risk of flare of inflammatory bowel disease »]. Ce registre est actuellement exploité par plusieurs unités épidémiologiques américaines.

À partir de ce registre, 7 988 MC et 12 185 RCH ont été appariées à 80 666 témoins. Ont été retenus comme cas incidents : les scléroses en plaques, les démyélinisations et les névrites optiques survenues au moins un an après l'enregistrement dans la base de données.

Dans cette cohorte, le nombre de cas incidents de SEP, D ou NO survenant chez des patients porteurs de MICI était plus élevé que dans la population générale mais, de façon significative, uniquement dans les RCH. En revanche, si la date d'apparition des manifestations neurologiques est négligée, ces manifestations sont significativement plus fréquentes au cours des MICI que dans la population générale. Le risque de développer une maladie démyélinisante est de 1,54 pour la MC et de 1,75 pour la RCH. Reste maintenant à savoir si l'incidence des démyélinisations est plus fréquente chez les patients traités par anti-TNF.

DIPLÔME INTER-UNIVERSITAIRE ÉTUDE DES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES INTESTINALES

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

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 Tucat (Paris)

Durée : 1 an

Période des enseignements : du 3 novembre 2005 au 5 juin 2006

Lieu : enseignement sur le Web

Droits d'inscription : réglés à l'Université, montant : 275 euros

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 : Service de Gastroentérologie – Hôpital Saint-Antoine – 184, rue du Faubourg Saint-Antoine – 75012 Paris
E-mail : jacques.cosnes@sat.ap-hop-paris.fr
Madame Josse – Scolarité – Saint-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 durant toute l'année

Évaluation 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'étude en direct sur le Web fin juin 2006 : durée : 1 h

PROGRAMME DU DIU ÉTUDES DES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES INTESTINALES

Épidémiologie des MICI	A. Cortot
Génétique et MICI	J.P. Hugot
Flore intestinale, agents infectieux et MICI	D. Heresbach
Facteurs environnementaux au cours des MICI	B. Flourié
La réponse inflammatoire muqueuse au cours des MICI	J. Desreumaux
Diagnostic initial des MICI : critères diagnostiques et diagnostic différentiel	L. Beaugerie
Histoire naturelle des MICI (dont tabac côté clinique)	J. Cosnes
Endoscopie des MICI : description des lésions élémentaires (avec anapath.), place de l'endoscopie dans le diagnostic, le suivi, le traitement (dilatations...)	Y. Bouhnik
Différents scores au cours des MICI : intérêt pratique	B. Duclos
Place des explorations radiologiques dans la maladie de Crohn et la RCH	
Lésions anopérinéales au cours des MICI : prise en charge diagnostique et thérapeutique	J.F. Contou
Manifestations hépatobiliaires et pancréatiques associées aux MICI	O. Chazouillères
Manifestations extradiigestives des MICI	G. Tucat
Déminéralisation osseuse & MICI	V. Abitbol
Fertilité et grossesse (médicaments, grossesse & MICI, MICI & grossesse, accouchement...)	Ph. Marteau
Cancer et MICI (fréquence, facteurs de risques, comment prévenir, conduite à tenir devant une dysplasie, le dépistage est-il efficace, coût efficace...)	J. Bélaïche
Dénutrition et thérapeutiques nutritionnelles	F. Carbonnel
Les salicylates et les traitements endoluminaux (AB, probiotiques...)	Ch. Florent
Les corticoïdes	J.M. Reimund
Les immunosuppresseurs dans le traitement de la maladie de Crohn & de la RCH	M. Lémann
Stratégies anti-TNF au cours des MICI	J.F. Colombel
Méthodes, indications et complications de la chirurgie dans la maladie de Crohn	E. Tiret
Méthodes, indications et complications de la chirurgie dans la RCH	Y. Panis
Spécificité des MICI chez les enfants : prise en charge	D. Turck
Coût des MICI	L. Descos
Les articles de l'année sur les MICI	A. Cortot, J. Cosnes, G. Tucat