

Éditorial

La Commission MICI du CREGG a souhaité une nouvelle fois diffuser, à l'occasion de l'Assemblée Générale du CREGG, un numéro spécial de la Lettre du CREGG consacré aux MICI. Le premier supplément consacré aux MICI a vu le jour en septembre 2001. Depuis, quatre autres numéros ont été publiés.

Ce cinquième numéro, comme les précédents, a pour but de rapporter, à l'ensemble des gastroentérologues libéraux, des informations utiles dans leur pratique quotidienne sur les MICI. Ces informations ont été glanées par les membres de la Commission MICI dans les différents congrès nationaux ou internationaux et dans les revues, essentiellement anglo-saxonnes. Les articles de gastroentérologie clinique et biologique sont rarement répertoriés, car accessibles et reçus pas la plus grande majorité d'entre nous.

Par ailleurs, la Commission MICI, avec l'aide de ses partenaires de l'industrie, poursuit ses différents travaux.

Une réflexion approfondie sur les réseaux a fait l'objet d'une journée de travail. Il en est ressorti que la création d'un réseau n'est pas chose aisée. Il convient que le noyau qui envisage une telle entreprise, soit particulièrement motivé, disponible, patient (28 mois en moyenne sont nécessaires pour la mise en place des actions). Une fois l'idée d'un tel réseau mûrement réfléchi, il faut, durant tout le projet, garder à l'esprit que le patient doit rester le centre de préoccupation de ce réseau. Il convient d'insérer, le plus rapidement possible au sein du groupe de travail, outre les gastroentérologues (libéraux et hospitaliers), des chirurgiens, radiologues, médecins généralistes, médecins du travail, pharmaciens, infirmières, stomathérapeutes, diététiciens, assistantes sociales, psychologues, représentants des associations de malades... En un mot, tous les partenaires. Créer les statuts sera la partie la plus simple.

Il est indispensable de fixer des objectifs à ce réseau. La mise en forme d'un projet commun est essen-

tielle, c'est certainement la partie la plus délicate. C'est de celle-ci que dépendront les possibilités de financement essentielles au fonctionnement du réseau. Parmi ces objectifs, on peut envisager des actions de FMC à l'attention des HGE, des médecins généralistes, des infirmières, une aide au patient (réunion d'information, réalisation de brochures...), une uniformisation de la prise en charge des patients, la réalisation de travaux de recherche... Le montage de ce dossier de financement est à la fois long et coûteux. En effet, le fonctionnement d'un réseau nécessite des sommes importantes (plusieurs centaines de milliers d'euros) qui pourront éventuellement être obtenues grâce à des subventions des tutelles (ARH), des CNAM et hôpitaux, des collectivités (municipales, départementales, régionales). Mais la source majeure des fonds était représentée par les FAQsv dont, malheureusement, les 3/4 (110 millions d'euros !!!) initialement dévolus aux réseaux sont maintenant alloués à la création du dossier médical partagé. Donc beaucoup de travail pour le montage d'un dossier avec un résultat qui risque d'être aléatoire si un financement insuffisant empêche le fonctionnement. C'est insister sur l'importance de la motivation durant tout ce parcours.

L'année 2007 va être certainement une année exceptionnelle dans le domaine des MICI puisque 2 nouveaux anti-TNF devraient être disponibles sur le marché, et que leur mode d'administration (sous-cutanée) et leur excellente tolérance pourraient modifier la prise en charge de la maladie de Crohn dans la pratique quotidienne des patients ambulatoires.

Nous tenons à remercier nos partenaires : les Laboratoires Abbott, AstraZeneca, Ferring, Norgine, UCB qui, grâce à leur subvention, ont permis le fonctionnement de la Commission MICI et la publication de cette plaquette.

Que ceux qui, motivés, souhaitent travailler viennent nous rejoindre ! À bientôt.

G. TUCAT

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 2005
- Les MICI au 7^e symposium IBD-Salicylates
- Les MICI aux Journées Francophones 2006
- Les MICI à l'AGA 2006

Les résumés des références MICI essentielles des 12 derniers mois :

Par esprit de clarté, les différentes publications ont été classées dans 4 sections : clinique, endoscopie, cancer, thérapeutique, dans chaque section, les publications paraissent en fonction de leur date de parution

CLINIQUE

Risk factors for diseases of ileal pouch-anal anastomosis after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis.

Maternal and Fetal Outcome After Colectomy for Fulminant Ulcerative Colitis During Pregnancy: Case Series and Literature Review.

Long-term prognosis in Crohn's disease: factors that affect quality of life.

Predictor for disabling Crohn's disease.

Colectomy with ileorectal anastomosis preserves female fertility in ulcerative colitis.

Live events and inflammatory bowel disease relapse: a prospective study of patients enrolled in remission.

Risk factors for initial surgery in pediatric patients with Crohn's disease.

Safety of Celecoxib in patients with ulcerative colitis in remission: a randomized, placebo-controlled, pilot study.

Utility of serological markers in predicting the early occurrence of complications and surgery in pediatric Crohn's Disease patients.

Geographical Variations of Inflammatory Bowel Disease in France: A Study Based on National Health Insurance Data.

Guidelines do help change behavior in the management of osteoporosis by gastroenterologists.

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), Franck DEVULDER (Reims), 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

ENDOSCOPIE

Indigo carmine-assisted high-magnification chromoscopic colonoscopy for the detection and characterisation of intra-epithelial neoplasia in ulcerative colitis: a prospective evaluation. *Endoscopy* 2005 ; 37:1186-92

A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic modalities in patients with non-structuring small bowel Crohn's Disease.

Sporadic adenoma in ulcerative colitis: endoscopic resection is an adequate treatment.

CANCER ET MICI

Colorectal Cancer Prognosis Among Patients Inflammatory Bowel Disease.

Thirty Year Analysis of a Colonoscopic Surveillance Programme for Neoplasia in Ulcerative Colitis.

Predictive and protective factors associated with colorectal cancer in ulcerative colitis: a case-control study.

TRAITEMENT

Incidence, risk factors and clinical course of thiopurine-induced liver injury in patients with inflammatory bowel disease.

Efficacy and tolerability of oral iron therapy in inflammatory bowel disease: a prospective, comparative trial.

Intravenous Iron Sucrose versus Oral Iron Supplementation for the Treatment of Iron Deficiency Anemia in Patients with Inflammatory Bowel Disease - A Randomized, Controlled, Open-Label, Multicenter Study.

Clinical evolution of luminal and perianal Crohn's disease after inducing remission with infliximab: how long should patients be treated?

Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease.

Progressive multifocal leukoencephalopathy after Natalizumab therapy for Crohn's disease.

Infliximab for induction and maintenance therapy for Ulcerative Colitis.

Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis.

Human Anti-Tumor Necrosis Factor Monoclonal Antibody (Adalimumab) in Crohn's Disease: the Classic-I trial.

Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double-blind placebo-controlled trial.

Infliximab Plus Azathioprine for Steroid-Dependent Crohn's Disease Patients: A randomized Placebo-Controlled Trial.

Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (Adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial.

Predictors of immunomodulator use as early therapy in pediatric Crohn's Disease.

A randomised, dose-finding study of oral tacrolimus (FK506) therapy in refractory ulcerative colitis.

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

Dépôt légal n° 65572 - septembre 2006



ALN
#dizieme

ISBN : 2-914703-53-8
EAN : 9782914703536

ALN ÉDITIONS 127, RUE SAINT-DIZIER 54000 NANCY

Les Références MICI incontournables et les Guidelines : (voir également les numéros précédents de *MICI digest*)

1. **ECCO Consensus on the management of Crohn's disease.** *Gut* 2006; 35:i1-i58
Les résultats du consensus européen sur la prise en charge de la maladie de Crohn : indispensable
2. **Systematic review: the use of mesalazine in inflammatory bowel disease.** BERGMAN R., PARKES M. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 841-55
Excellente revue sur le mésalazine et l'analyse des différentes séries de la littérature tant au cours de la RCH que de la maladie de Crohn, dans le traitement d'attaque et le traitement d'entretien.
3. **Traitements nutritionnels au cours des MICI : où en est-on ?** PIQUET M.A., GLOOR R., JUSTUM A.M., REIMUND J.M. *Gastroenterol Clin Biol* 2006; 30:262-71
4. **Review article: complementary and alternative therapies for inflammatory bowel disease.** LANGMEAD L., RAMPTON D.S. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23:341-9
5. **Systematic review: the use of mesalazine in inflammatory bowel disease.** BERGMAN R., PARKES M. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 841-55
Excellente revue sur le mésalazine et l'analyse des différentes série de la littérature tant au cours de la RCH que de la maladie de Crohn, dans le traitement d'attaque et le traitement d'entretien.
6. **Meta-analysis: colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's disease.** CANAVAN C., ABRAMS K.R., MAYBERRY J. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23:1097-1104
7. **What's new: innovative concepts in inflammatory bowel disease.** SANDBORN W.J. *Colorectal Disease* 2006; 8(S1):3-9
8. **Inflammatory bowel disease: the view of the surgeon.** HANCKOCK L., WINDSOR A.C., MORTENSEN N.J. *Colorectal Disease* 2006; 8(S1):10-4
9. **New patients: should children be treated differently?** DUBINSKY M.C. *Colorectal Disease* 2006; 8(S1):15-9
10. **New lessons: classic treatments, expanding options in ulcerative colitis.** HANAUER S.B. *Colorectal Disease* 2006; 8 (S1):20-4
11. **Review article: thiopurines in inflammatory bowel disease.** DERIJKS L.J.J., GILISSEN L.P.L., HOOYMANS P.M., HOMMES DW. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24:715-29
Excellente revue de la littérature sur l'utilisation des thiopurines au cours des MICI et sur les stratégies utilisables afin d'optimiser le traitement.
12. **Les facteurs d'environnement dans la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique.** JANTCHOU P., MONNET E., CARBONNEL F. *Gastroenterol Clin Biol* 2006; 30:859-67
Excellente mise au point sur les facteurs d'environnement au cours des MICI.

Les MICI dans les différents congrès

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

La 13^e UEGW qui vient de se tenir à Copenhague a été un franc succès et n'a plus rien à envier à l'AGA. Certes, il y a eu quelques redites mais certains intervenants n'ont pas hésité à présenter leurs travaux en primeur.

S.B. Hanauer *et al.* (Chicago) ont montré, sur une série de 423 RCH bénignes à modérées avec un traitement de 6 semaines, une efficacité analogue de 2,4 ou 4,8 g/j de mésalazine. Toutefois 4,8 g/j, dans les RCH modérées, permet un taux de rémission plus important (72 % *vs* 58 %) dans un délai plus bref, sans plus d'effet secondaire.

Toujours dans les RCH bénignes à modérées, W.J. Sandborn *et al.* (Rochester) ont présenté une nouvelle galénique de 5-ASA, le SDP476. Une double membrane permet une libération du 5-ASA qui débute au niveau du cæcum, et se fait progressi-

vement dans l'ensemble du cadre colique. Cette galénique permet une prise quotidienne unique, et donc une meilleure observance et une meilleure compliance. Cet essai de phase III montre que des doses quotidiennes de 2,4 ou 4,8 g/j sont efficaces ; mais la dose de 4,8 g/j, en permettant une concentration muqueuse de 5-ASA élevée, permet une meilleure cicatrisation muqueuse et un arrêt des rectorragies dès la 2^e semaine.

L'intérêt pour les hémaphèreses se poursuit essentiellement dans les RCH modérées et corticodépendantes. Cette technique ambulatoire permet la capture de granulocytes porteurs de cytokines cytotoxiques. Pratiquées une fois par semaine pendant 5 semaines dans les RCH corticodépendantes par W. Kruis *et al.* (Cologne), elles ont parfois un effet retardé : la rémission survenant chez 10 des 35 patients à partir du 2^e mois. A. Sakuraba *et al.* (Tokyo), dans une étude randomisée chez 112 RCH en réalisant 2 aphèreses par semaine, obtiennent une rémission plus rapide (16,3 jours *vs* 28,1 jours) et un meilleur taux de rémission clinique (73,1 % *vs* 46,7 %).

Dans les formes sévères de RCH, P. Rutgeerts *et al.* (Louvain) ont rapporté les résultats cumulés des essais ACT 1 et ACT 2 de l'infliximab (IFX) dans la RCH active. Les 728 RCH inclus dans cet essai, et mis en rémission par 3 injections d'IFX, ont été randomisées pour recevoir, soit un placebo, soit de l'IFX à la dose de 5 mg/kg ou de 10 mg/kg toutes les 8 semaines. Une guérison endoscopique (score 0-1) a été observée à S8 chez 32,4 % des patients sous placebo, 61,2 % sous 5 mg et 60 % sous 10 mg. Quelle que soit la dose utilisée (5 ou 10 mg/kg), l'IFX en traitement d'entretien est plus efficace que le placebo mais, au fil des mois, la réponse s'épuise. Un élément à souligner : la cicatrisation endoscopique précède la rémission clinique. Ainsi, à S30 la rémission clinique survient 5 fois plus souvent chez les RCH ayant une cicatrisation endoscopique à S8, conduisant finalement à se poser de plus en plus la question de savoir si la cicatrisation muqueuse ne doit pas devenir l'objectif thérapeutique.

Lors des JFPD, M. Bensoussan avait signalé que, dans la région de Reims, 21 % des patients porteurs de MICI avaient recours à des traitements alternatifs et complémentaires. Deux études confirment l'importance de ces pratiques. K.V. Winther *et al.* (Copenhague) montrent que, dans cette série de 228 RCH, 33 % des RCH avaient employé une thérapeutique alternative (acupuncture, massages, homéopathie), 67 % prenaient des compléments vitaminiques, 29 % des huiles de poisson, 26 % évitaient certains aliments. Quarante-quatre pour cent (44 %) estimaient leur transit amélioré, et que la diététique avait été le facteur déterminant dans leur amélioration. A. Garribba *et al.* (Padoue), chez 488 MICI, retrouvent des chiffres encore plus impressionnants : 78 % des MICI utilisaient une thérapeutique alternative. Le recours à ces thérapeutiques s'explique par l'espoir d'une amélioration ou d'une guérison rapide, la déception liée aux échecs des traitements conventionnels. Ces patients sont moins compliants au traitement classique (38 % *vs* 57 %) et 15 % abandonnent leur traitement.

La vidéo-capsule (VC) prend une place importante dans l'exploration du grêle au cours de la maladie de Crohn (MC). E. Toth *et al.* (Malmö), chez 65 patients suspects de MC, ont noté des sensibilités et spécificités respectivement de 0,21 et 0,92 pour le transit baryté, de 0,13 et 1,00 pour l'entéroscopie poussée, de 0,58 et 1,00 pour l'iléocoloscopie, et de 0,89 et 1,00 pour la VC. Chez 21 colites indéterminées, J.F. Colombel *et al.* (Lille) ont porté le diagnostic de MC chez 4 patients autorisant un traitement par infliximab (IFX).

L'IRM a été évaluée par G. Masseli *et al.* (Rome) qui, chez 38 MC, ont comparé les résultats de l'IRM avec entérocyse (IRME) aux données endoscopiques ou chirurgicales. L'IRME a une sensibilité de 92 % et une spécificité de 83 %. Les résultats de l'IRME sont comparables au transit du grêle avec entérocyse pour la détection des lésions muqueuses mais l'IRME a l'avantage de détecter les anomalies mésentériques (ganglions, abcès...).

Les immunosuppresseurs occupent une place prépondérante dans la prévention des rechutes de la MC. Des incertitudes persistent, notamment au

cours de la grossesse et de l'allaitement. C. Dejaco *et al.* (Vienne) ont réalisé la première étude prospective portant sur 35 grossesses survenues chez 25 MICI. Aucune différence en ce qui concerne la durée de la grossesse, le poids de naissance, la survenue de malformation, d'infection périnatale. L.A. Christensen *et al.* (Copenhague) ont montré, chez 5 femmes porteuses de MICI allaitant et traitées par AZA, que les concentrations de 6-MP et d'acide 6-thiourique dans le lait étaient très faibles correspondant pour l'enfant à 0,03 mg/kg/j. Toutefois, jusqu'à preuve du contraire, il paraît plus sage de conseiller un allaitement artificiel.

Dans les formes sévères de la MC, depuis l'AGA de Chicago, l'idée d'un traitement d'attaque agressif a de farouches partisans. Il est proposé de préférer à la méthode du Step-Up (traitement classique), la méthode du Top-Down (traitement initial pas l'association IFX-immunosuppresseurs). G. d'Haens *et al.* (Bonheiden) ont montré, chez 130 MC sévères ayant un CDAI > 200, diagnostiquées depuis moins de 4 ans et n'ayant reçu que des 5-ASA, que 1/3 des MC traitées par Step-Up (SU) étaient sous corticoïdes à 6 mois, près de 20 % à un an, contre 23 % pour les MC traitées par TD. L'utilisation d'IFX a été nécessaire chez 15 % dans le groupe SU, des perfusions complémentaires ont été nécessaires chez 38 % dans le groupe TD. Aucune fistule dans le groupe TD, 2 dans le groupe SU. Sur 34 MC suivies pendant 2 ans (TD = 20, SU = 14), dans le groupe TD on observe une régression complète des ulcérations chez 75 % (*vs* 21 %). Pourquoi pas un bras étudiant l'association corticoïdes/immunosuppresseurs ?

Plusieurs études sur la prévention des rechutes avec les anti-TNF avec la voie d'administration sous-cutanée pour une meilleure acceptabilité ont été présentées. W.J. Sandborn *et al.* (Rochester) ont montré que, pour les MC mises en rémission par Adalimumab, la réponse clinique persistait dans 78 % des cas, la rémission dans 33 % avec un traitement d'entretien par une injection sous-cutanée de 40 mg toutes les 2 semaines. Pour le Certolizumab (CDP 870), anti-TNF administré par voie sous-cutanée, S. Schreiber *et al.* (Kiel) ont rapporté les résultats de l'étude PRECISE 2. Les 428 MC qui avaient répondu à un traitement par CDP 870 (400 mg en s/c à S0, S2 et S4) ont été randomisés pour recevoir un placebo ou 400 mg de CDP en s/c toutes les 4 semaines pendant 24 semaines. Le CDP 870 a permis chez l'ensemble des MC d'obtenir, à la 26^e semaine, un maintien de la réponse chez 62,8 % des MC (*vs* 36,2 % pour le placebo) et de la rémission chez 47,9 % (*vs* 28,6 % pour le placebo) avec une bonne tolérance.

G. TUCAT

Réf : UEGW : 15-19 octobre 2005; Copenhague

LES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES INTESTINALES (MICI) AU 7^e SYMPOSIUM IBD

Le 7^e symposium IBD-Salicylates fut de grande qualité. Pas de scoop mais des mises au point et des discussions de haut niveau sur les MICI présentées

par près de 40 experts à 900 gastroentérologues venus de 45 pays, sur le principe du « *what to take home* ».

L'imagerie non endoscopique a beaucoup progressé. Dans la maladie de Crohn (MC), A. Aschoff propose, en tenant compte des possibilités locales, de la sensibilité, de la reproductibilité et de l'irradiation, la gradation suivante : échographie puis IRM avec entéro-clyse et, en dernier lieu, scanner multibarrette qu'il réserve aux cas sévères à haut risque de complications extraluminales.

L'utilisation de la capsule endoscopique dans la MC est utile : elle accroît de 20 à 40 % les possibilités diagnostiques mais 10 % des sujets sains sont porteurs d'érosions. S. Bar-Meir propose d'exclure par l'interrogatoire la prise d'AINS, de ne pas porter le diagnostic de MC sur de petites lésions, de répéter l'exploration.

Dans les MC modérées, le traitement par 5-ASA à forte dose (4 g) est efficace, et il faut utiliser en entretien la même dose que celle qui a permis la rémission (P. Munkholm). Le 5-ASA, en traitement d'entretien, réduirait jusqu'à 75 % le risque de cancer colorectal. Cette action passe par l'activation du PPAR-gamma (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors).

Après résection iléocolique pour MC, P. Rutgeerts prône le traitement des lésions endoscopiques avant la récurrence clinique sachant que 73 % des patients rechutent endoscopiquement à 3 mois, et 20 à 30 % cliniquement à un an. La place de l'infliximab, des probiotiques et des imidazolés dans cette indication reste encore à définir.

M. Lemann a présenté un arbre décisionnel dans la surveillance et la prévention de la récurrence des MC après chirurgie dite « curative ». La décision de traiter repose sur le risque de récurrence, les conséquences de la rechute, le rapport bénéfice/risque du traitement, l'arrêt du tabac étant la première mesure :

- patients à haut risque : mise sous azathioprine (AZA) ou 6-mercaptopurine (6-MP) ;
- patients à faible risque : pas de traitement initial après la chirurgie ou mise sous 5-ASA, puis surveillance endoscopique à 6 mois :
- si lésions absentes ou modérées : pas de traitement et surveillance endoscopique,
- si lésions sévères peu étendues : 5 ASA,
- si lésions sévères étendues : AZA ou 6 MP.

Dans le traitement des formes actives de RCH, S. Hanauer a indiqué qu'il existe un effet dose (traitement jusqu'à 4,8 g/j) du 5-ASA sans effet secondaire notable. L'adjonction de lavements au traitement oral accélère la rémission. Il est suggéré, qu'en traitement d'entretien, des doses élevées supérieures à 2 g seraient bénéfiques.

La surveillance à long terme se heurte à la difficulté du diagnostic histopathologique de la dysplasie (K. Geboes) et de la mise en évidence des lésions dysplasiques en endoscopie. Les biopsies ciblées par l'aspect endoscopique (sur et autour des lésions) et par la chromoendoscopie, sont souvent plus fructueuses que les biopsies multiples étagées préconisées par les recommandations.

Dans la prise en charge des colites sévères, S. Travis a rappelé qu'avec la ciclosporine, le risque d'infec-

tions opportunistes est élevé (3,5 % de décès), à plus long terme 65 des 72 patients de leur étude ont rechuté dans les 12 mois. Ainsi, la ciclosporine décale plutôt qu'évite le recours ultérieur à la colectomie ; l'infliximab en alternative à la ciclosporine, s'il est utilisé, doit l'être avec précaution, précocement et pour les formes de pronostic réservé (G. Järnerot *et al. Gastroenterology*, juin 2005).

M. BOUGNOL
& P. FALLOURD

Réf : 7^e symposium IBD & Salicylates, Madrid, 18-19 novembre 2005

LES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES INTESTINALES (MICI) AUX JOURNÉES FRANCOPHONES 2006

Que ce soit au cours de la FMC-HGE ou des Journées Francophones, les multiples communications ont été d'un haut niveau et particulièrement intéressantes sur tous les sujets abordés, et notamment en ce qui concerne les MICI. Les publications se sont centrées essentiellement sur la maladie de Crohn (MC) et sur la thérapeutique.

C. Cellier (Paris), au cours d'une conférence sur la vidéocapsule endoscopique (VCE) au cours des entéropathies, a signalé qu'actuellement 11 études regroupant environ 200 MC ont été publiées. Il en ressort que, comparée à d'autres techniques d'imagerie du grêle, la VCE permet, dans le bilan d'une MC connue, un gain de 40 % par rapport au transit du grêle, de 15 % par rapport à l'iléocoloscopie, et de 28 % par rapport à l'entéroscanner. En revanche, il est difficile d'évaluer l'apport exact de la VCE dans le diagnostic proprement dit. Cela ne sera certainement possible que lorsqu'un score, comme le CDEIS adapté à la VCE, sera créé et validé.

L'incidence du cancer colorectal est augmentée au cours des MICI comparée à la population générale. Le rôle protecteur des 5-ASA est évoqué depuis plusieurs années mais la correction de certaines carences vitaminiques pourrait également être bénéfique. X. Roblin *et al.* (Grenoble) ont montré que les MICI ayant une hyperhomocystéinémie associée à une carence en folates ont un risque 15 fois plus élevé de polype, de cancer ou de dysplasie coliques que lorsque l'homocystéine est normale, et ceci quel que soit le taux des folates.

L. Beaugerie (Paris) a rapporté les premières informations concernant la cohorte CESAME. Celle-ci a pour but de déterminer s'il existe au cours des MICI un sur-risque de cancers lié aux immunosuppresseurs. Grâce à la participation de 819 HGE français (près de 30 %) qui a permis d'inclure 20 919 MICI, il apparaît que plus de 80 % des patients ont une MICI évoluant depuis moins de 20 ans, que les IS sont ou ont été prescrits chez 50 % des MC, 25 % des RCH et que, au cours de la MC, l'infliximab est davantage utilisé que le méthotrexate (15 % *vs* 10 %). Il est intéressant de noter que, compte tenu des localisations de la maladie, on peut estimer que le nombre de coloscopies pour dépistage de dysplasie va doubler dans les 10 ans à venir. Il est essentiel que,

au moins une fois par an, nous apportons des informations concernant nos patients pour que CESAME atteigne son but.

Contrairement à ce que l'on pourrait penser, les infections bénignes ne sont pas plus fréquentes lors de la prise d'AZA. P. Seksik *et al.* (Paris), dans une étude prospective portant sur 230 MICI traitées par AZA comparées à un groupe de MICI non traitées par AZA, montrent qu'il n'y a pas d'augmentation du risque d'infections ORL ou bronchiques, mais que l'incidence des poussées d'herpès et de verrues est augmentée. Bien que les patients sous AZA aient un taux plus bas de lymphocytes, il n'a pas été noté de corrélation entre le taux de lymphocytes et la survenue d'herpès ou de verrue. En revanche, des complications hépatiques sévères sont susceptibles de survenir au cours des traitements par AZA. C'est le cas de l'hyperplasie nodulaire régénérative (HNR). G. Vernier-Massouille montre qu'il n'y a pas que la 6-thioguanine qui est responsable d'HNR. Dans la série du GETAID, 29 HNR sont survenues chez des patients recevant de l'AZA, entre 6 et 187 mois de traitement, révélée par des anomalies du bilan hépatique, une thrombopénie ou une hypertension portale. Malgré l'arrêt du traitement, une complication liée à l'hypertension portale est survenue chez 12 patients (42 %). L'HNF semble plus fréquente chez l'homme en cas d'antécédent de résection iléale et d'anomalie de l'hémostase (hyperhomocystéinémie). L'AZA est une prodrogue qui permet, d'une part, la libération de 6TGN (aux effets apoptotiques) et des dérivés méthylés (à l'effet immunomodulateur). X. Roblin *et al.* ont montré, à partir d'une série de 78 MICI traités par AZA que, parmi les patients à taux de 6-TGN bas (< 330 pmoles), ceux qui étaient en rémission avaient un taux de dérivés méthylés élevés (> 4 000 pmoles). Les auteurs proposent donc, en l'absence de rémission clinique chez des MICI ayant un taux de 6-TGN et de dérivés méthylés bas, d'augmenter les doses d'AZA. Toutefois, les mêmes auteurs soulignent qu'un taux de dérivés méthylés élevés (> 10 000 pmoles) est observé en cas de myélotoxicité de l'AZA. Dans un essai prospectif portant sur 66 MICI, ils ont observé, dans 23 % des cas, une myélotoxicité de l'AZA (leucocytes < 3 000/mm³ et/ou PN < 1 500/mm³). Ces résultats font penser aux auteurs qu'une surveillance précoce de ces dérivés permettrait d'éviter la survenue d'accident hématologique.

Au cours des journées de FMC-HGE, J.F. Colombel (Lille) a rapporté les résultats des essais ACT1 et ACT2 de l'infliximab (IFX) dans la RCH, déjà rapportés à l'AGA l'an passé et publiés dans *New England*, qui ont permis à l'IFX de recevoir une AMM européenne dans le traitement de la RCH. Mais au cours des JFPD, les communications sur les biothérapies ont abordé uniquement les anti-TNF au cours de la maladie de Crohn (MC).

Même si la théorie du Top-Down attire certains, on n'en est pas encore à recommander l'IFX en première intention, lors d'une poussée de MC. Auparavant, il conviendrait peut-être de définir une population qui pourrait en bénéficier, sélectionnée à partir des critères prédictifs de MC sévère, publiés par L. Beaugerie *et al.* dans le dernier n° de

Gastroenterology : nécessité d'un traitement corticoïde dès la première poussée, âge inférieur à 40 ans, présence de lésions périnéales. Le problème le plus fréquent est celui de la rechute après traitement IFX. Ainsi, V. Pacault *et al.* (Paris) ont montré, dans une étude rétrospective portant sur 110 MC traités à la demande, que les probabilités de maintien de la rémission sans re-traitement par IFX ont été de 33 %, 24 % et 15 % à 1, 2 et 4 ans ; les probabilités de passage en traitement régulier de 10 %, 23 % et 41 % à 1, 2 et 4 ans, et les probabilités d'échec par intolérance et/ou perte d'efficacité conduisant à l'abandon de l'IFX ont été à 1 an de 5 %, à 2 ans de 18 % et à 4 ans de 44 %. L'analyse multivariée montre que l'âge jeune, l'utilisation antérieure d'IS et le tabagisme augmentent le risque de rechute. En revanche, l'utilisation d'IFX a diminué le taux d'échec des re-traitements par perte d'efficacité et d'intolérance.

Chez les patients qui ont reçu de l'IFX alors qu'ils ne recevaient pas de traitement par immunosuppresseur (IS), S. Vermeire (Louvain) a proposé, à la suite des 3 injections IFX (S0, S2, S6) et à la mise en route d'un traitement par IS, de ne pas poursuivre systématiquement les injections d'IFX. Par contre, chez les patients rechutant sous IS, un traitement d'entretien par IFX toutes les 8 semaines est indiqué mais il est logique de tenter de l'interrompre au bout d'un an sous couvert de la poursuite du traitement par IS. L'IFX est classiquement contre-indiqué en cas de sténose digestive symptomatique. F. Marrache *et al.* (Paris) ont rapporté que sur 142 MC traitées à Saint Louis entre 1999 et 2004, 22 étaient porteuses de sténose digestive dont 11 symptomatiques. Sur ces 11 patients, 8 ont subi une dilatation endoscopique avant la première injection d'IFX. Avec un suivi médian de 16 mois et un nombre médian de 5 perfusions, seulement 3 occlusions sont survenues (14 %) nécessitant, chez 2 patients, une intervention et une dilatation chez le 3^e. Au cours des fistules anales persistant malgré un traitement par IFX, M. Barthet *et al.* (Marseille) ont proposé un collage avec une colle biologique ou du cyanoacrylate par voie transpérinéale sous contrôle endosonographique endoanal. Cette technique réalisable en ambulatoire qui mérite d'être évaluée sur un nombre important de patients, paraît aux auteurs simple et sûre.

Une seule publication sur les nouveaux anti-TNF, celle concernant le Certolizumab (CDP 870), anti-TNF qui a l'avantage de pouvoir être administré par voie sous-cutanée. A. Van Gossum *et al.* (Louvain) ont rapporté les résultats de l'étude PRECISE 2. Les 428 MC qui avaient répondu, dans un essai ouvert, à un traitement par CDP 870 (400 mg en s/c à S0, S2 et S4) ont été randomisées pour recevoir un placebo ou 400 mg de CDP en s/c toutes les 4 semaines pendant 24 semaines. Le CDP 870 a permis d'obtenir, à la 26^e semaine, un maintien de la réponse chez 62,8 % des MC (*vs* 36,2 % pour le placebo) et de la rémission chez 47,9 % (*vs* 28,6 % pour le placebo) avec une bonne tolérance. Il n'y a pas de différence dans la réponse en fonction de la CRP initiale (> ou < à 10).

G. TUCAT

Réf : Journées Francophones de Pathologie Digestive, Paris, 18-22 mars 2006

LES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES INTESTINALES (MICI) À L'AGA 2006

Cette année encore l'AGA a été très prolifique en publications sur les MICI. Il est difficile, au sein du nombre de publications, de faire une sélection qui ne peut être que subjective. Nous avons tenté ce challenge et essayé de les classer par thèmes. Pour chaque publication, nous donnons les références afin que chacun, s'il le souhaite, puisse accéder à l'intégralité de l'abstract publié dans *Gastroenterology* (2006; 130,4 suppl 2), dans *Gastrointestinal Endoscopy* (2006; 63,I5) ou disponible sur le site de la DDW (www.ddw.org).

La présence de certains marqueurs sérologiques pourrait être des facteurs prédictifs de sévérité. S. Xue *et al.* (A-197) insistent sur l'intérêt de rechercher, au cours des MICI, la présence d'ASCA, d'anti-OmpC et de flagelline. La présence de ces marqueurs est associée avec des MICI plus sévères qui vont nécessiter de recourir à des interventions chirurgicales, et qui justifient donc d'emblée un traitement plus agressif.

M. Ferrante *et al.* [A-25] montrent que la présence de certains marqueurs gASCA, ACCA (antichitobioside carbohydrate antibodies), AMCA (anti-mannobioside carbohydrate antibodies) et les anti-Ompc (protéine C de la membrane externe d'*Escherichia Coli*) sont plus fréquemment présents chez les patients ayant une MC sévère et compliquée, et peuvent également être considérés comme des facteurs de risque. Leur présence au moment du diagnostic pourrait être un facteur justifiant d'une thérapeutique agressive d'emblée.

S. Nancey *et al.* (A-197) proposent le dosage de la néoptérine urinaire comme marqueurs d'évolutivité de la MC. Ils montrent, dans un essai comparant 90 MC à 100 témoins, que la néoptérine urinaire est significativement plus élevée en cas de maladie évolutive que quiescente, et qu'elle est corrélée au CDAI contrairement à la CRP. Une étude en cours devrait permettre d'évaluer s'il pourrait s'agir d'un facteur prédictif de rechute.

En ce qui concerne l'endoscopie des MICI, on retiendra quelques communications sur la vidéocapsule endoscopique (VCE) et sur le traitement endoscopique des sténoses.

En ce qui concerne la VCE, il faut retenir la communication de P. Maiden *et al.* (A-219) qui montrent qu'il est très difficile de différencier, par la seule image, les lésions induites par les anti-inflammatoires de celles de la maladie de Crohn : plus de 20 % d'erreurs avec des lecteurs experts. Par ailleurs, E. Gal *et al.* (A-477) ont proposé un score d'activité associant degré d'inflammation, étendue des lésions et présence de rétrécissement pour apprécier, de façon objective, la sévérité de la maladie. Ils montrent qu'il y a une bonne corrélation inter observateurs quel que soit le degré d'expertise.

Les sténoses survenant au cours de la MC font souvent l'objet de dilatation au ballonnet. On reproche à cette technique un taux de récurrence élevé (40 %). T. Mueller *et al.* (AB-100) rapportent une absence de

récurrence après un suivi de 14 mois chez 50 % des patients. Les auteurs notent que les récurrences sont plus nombreuses au niveau de l'iléon terminal. T. Molnar *et al.* (AB-110) ont également insisté sur l'efficacité de cette technique qui permet, dans leur série, une dilatation dans 89 % des cas avec 84 % de bons résultats à 18 mois. Les meilleurs résultats étant obtenus au niveau des sténoses anastomotiques et des sténoses de la valvule de Bauhin. Y. Bouhnik *et al.* (A-657) ont testé la mise en place d'une prothèse en nitinol expansible couverte chez 7 MC ayant une sténose d'une anastomose iléocolique. Six de ces patients avaient été traités par dilatation mais avaient récidivé dans les 4 premiers mois. Chez 6 patients, la prothèse a pu être mise en place, les symptômes se sont améliorés chez 5 de ces patients. Une migration de la prothèse a été observée chez 4 patients entre le 1^{er} et le 3^e jour. Une prothèse a été enlevée à la 3^e semaine, et un patient a dû être opéré à la 5^e semaine pour occlusion liée à une incarceration de la prothèse. Chez les 5 autres patients, un a été opéré pour occlusion à la 2^e semaine, un a eu une nouvelle sténose au 12^e mois, et 3 patients sont asymptomatiques avec un suivi de 10 à 17 mois.

Le thème de la grossesse au cours des MICI fait partie des grands classiques tant en ce qui concerne le risque de poussée de la maladie que l'évolution de la grossesse et les risques fœtaux qu'ils soient liés à la maladie ou à son traitement.

Avant la grossesse, il y a la conception et les risques d'infertilité au cours des MICI surtout à la suite du traitement de la RCH par coloproctectomie totale avec anastomose iléo-anale (AIA). A. Waljee *et al.* [A-39] ont réalisé une méta-analyse afin d'évaluer le risque relatif d'infertilité à la suite d'une AIA pour RCH. À partir des 7 études retenues, ils montrent que le taux d'infertilité est de 49 % après AIA contre 15 % pour les patientes traitées médicalement. Environ 50 % des femmes qui souhaitent une grossesse après AIA n'y arrivent pas la première année.

C. Dejaco *et al.* (A-39), dans une étude prospective portant sur 58 femmes porteuses de MICI, signalent qu'une poussée de la MICI est survenue chez 30 % d'entre elles. Dans ce sous-groupe, la survenue d'une complication de la grossesse ou d'une prématurité est plus fréquente par rapport aux MICI qui ne font pas de poussée (respectivement 46 vs 19 % et 70 vs 28 %). L'âge de la patiente et le tabagisme ne paraissent pas être des facteurs de risque. Ces résultats sont en contradiction avec ceux rapportés par U. Mahadevan *et al.* (A-39) qui ont comparé 461 patientes porteuses de MICI à 495 témoins. Ils montrent qu'il y a une tendance à un nombre plus élevé d'événements indésirables lors d'une poussée survenant au cours du 3^e trimestre de la grossesse mais, globalement, il n'y a pas de corrélation entre l'activité de la maladie et l'évolution de la grossesse. En fait, dans cette série, peu de femmes ont une poussée au cours de la grossesse, ce qui peut expliquer la faible corrélation entre activité de la maladie et complication de la grossesse.

U. Mahadevan *et al.* (A-40), en comparant une cohorte de 461 porteuses de MICI à 495 témoins, montrent que l'utilisation de 5-ASA ou de salazosulfapyridine (SZP) durant la grossesse n'augmente pas

la survenue de complication. Le nombre plus élevé de complications de la grossesse chez les RCH ne prenant pas de 5-ASA fait évoquer aux auteurs un éventuel effet protecteur de l'ASA. L'absence de malformation congénitale chez les patientes sous ASA (OR # 1) en fait un produit sûr au cours de la grossesse. En revanche, des malformations ont été observées chez les patientes sous SZP, essentiellement au cours du premier trimestre (OR : 2,0), mais avec également au cours des 2 derniers (OR : 1,3).

Les publications sur la rectocolite hémorragique se sont essentiellement centrées sur la prévention du cancer colique, sur la survie du CRC, mais aussi quelques nouvelles propositions thérapeutiques ont été faites par des équipes japonaises.

F. Velayos *et al.* (A-2) ont montré que la survie à 5 ans des cancers (CRC) sur RCH est meilleure chez les patients qui prennent de façon régulière un 5-ASA avant la détection du CRC et ce, bien qu'il n'y ait pas de corrélation entre la prise de 5-ASA et la sévérité du cancer. Sur les 74 RCH suivies sur 5 ans, 33 décès sont survenus dont 25 liés au cancer. Le taux de mortalité était significativement plus élevé chez les RCH n'ayant pas pris de 5-ASA de façon régulière que chez ceux l'ayant pris de façon régulière dans les 2 ans précédant la détection du cancer (63 % *vs* 10 %).

Chez 146 RCH (56 avec dysplasie ou cancer et 90 contrôles), D.T. Rubin *et al.* (A-2) ont observé que, contrairement à ce qu'il est classique de dire, une augmentation de l'inflammation muqueuse est un facteur de risque indépendant de dysplasie ou de cancer avec un odd ratio de 2,79. Ces résultats pourraient expliquer l'effet du 5-ASA dans la prévention du cancer colique, et pourrait inciter à exiger de toute RCH, non seulement l'absence de symptôme mais l'absence de signe inflammatoire endoscopique et histologique pour prévenir la survenue de dysplasie.

A. Cortot *et al.* (A-119) montrent, dans une étude randomisée portant sur 375 RCH gauches bénignes à modérée que l'utilisation d'une mousse de mésalazine est aussi efficace que des lavements de mésalazine, que la compliance est équivalente mais que la rétention est meilleure avec la mousse.

Une équipe japonaise menée par H. Hanai (A-84) propose l'utilisation de curcuma comme traitement d'entretien de la RCH. Cette plante est l'un des principaux ingrédients du curry. En Asie, on a depuis longtemps découvert qu'ajouté aux aliments, le rhizome réduit en poudre permettait d'en conserver la fraîcheur, la saveur et la valeur nutritive. Ainsi, bien avant l'époque des conservateurs synthétiques, le curcuma jouait un rôle primordial comme additif alimentaire. Son nom chinois « *Jianghuang* » signifie « gingembre jaune », une allusion au fait qu'il est de la même famille botanique que le gingembre et à la remarquable couleur de son rhizome qu'on a utilisé comme colorant et teinture. Cette substance est également utilisée pour ses propriétés médicinales. Il a été proposé dans le traitement de la dyspepsie, mais aussi comme anti-inflammatoire, en particulier à la suite de plusieurs essais dans la polyarthrite. Dans leur essai, les auteurs ont inclus 89 RCH quiescentes, 45 ont reçu du curcuma en association à du 5-ASA, 44 n'ont reçu que du 5-ASA. Dans le groupe recevant du curcuma, l'index d'activité et le score endo-

scopique se sont améliorés de façon significative à 6 mois.

Certaines études ont montré que certains probiotiques par voie orale pouvaient être efficaces dans la prise en charge des rectites. C'est le cas pour E Coli Nissle 1917. H. Marthes *et al.* (A-812) montrent, dans un essai randomisé portant sur 90 rectites bénignes à modérées, que l'utilisation quotidienne de suspension rectale à base de E Coli Nissle 1917 pendant 4 semaines est efficace et bien tolérée.

Les immunosuppresseurs et en particulier l'azathioprine gardent une place prépondérante dans la prise en charge thérapeutique des MICI. Guère d'innovations dans les présentations mais des informations portant sur la surveillance, sur les attitudes à adopter avant de conclure à leur inefficacité.

Il semble que la prise d'AZA chez les femmes puisse être source de dysplasie du col cervical. S. Kane *et al.* (A-2) ont réalisé des frottis systématiques chez des femmes porteuses de MICI. Ils ont constaté, par rapport à un groupe témoin, une augmentation significative des dysplasies de bas grade (OR : 4,6), et que ce risque augmente de façon hautement significative chez les patientes recevant de l'AZA. Chez les patientes ayant des lésions cervicales sous AZA, celles-ci étaient en rapport avec une infection par HPV 16 ou 18. De même, T. Venkatesan *et al.* (A-3), dans une étude rétrospective portant sur 534 patientes porteuses de MICI (74 % de MC, 26 % de RCH), ont observé 25 frottis anormaux dont 8 ont nécessité une conisation. Ils signalent que si la fréquence des anomalies des frottis cervico-vaginaux est identique chez les patientes porteuses de MICI et dans la population témoin, ces anomalies sont plus fréquentes chez les MICI qui ont un tabagisme actif et qui utilisent des immunosuppresseurs. Ils conseillent donc d'une part, l'arrêt du tabac, et la réalisation systématique de frottis chez les patientes sous immunosuppresseurs.

M. Sparrow *et al.* (A-142) ont montré, chez 21 MC ne répondant pas au traitement par AZA ou 6-MP, que l'adjonction d'allopurinol peut être efficace. Les patients ont reçu de l'allopurinol à la dose de 100 mg par jour tandis que la dose d'AZA ou de 6-MP était réduite de 50 à 75 %, le taux de 6-TGN est passé de 187,2 à 387,3 tandis que le taux de 6-MMP passait de 10 517 à 1919.

M.E. Neurath *et al.* (A-84) proposent un dosage du 6-thioguanine triphosphate (TGTP) afin d'ajuster le dosage d'AZA. En comparant les taux de 6-TGN et de TGTP chez 79 MC sous AZA en traitement d'entretien, ils montrent que la réponse clinique est bonne chez les patients ayant un taux élevé de 6-TGN et de TGTP, contrairement à ceux ayant un taux de 6-TGN élevé et un taux bas de TGTP ou un taux bas de 6-TGN. En fait, toutes les MC ayant un taux bas de TGTP ont plus fréquemment des rechutes.

La survenue d'hyperplasie focale régénérative (HFR) et de dilatations sinusoidales est considérée comme une complication des traitements par AZA et 6-MP. N.K. de Boer *et al.* (A-198) montrent que cette complication peut survenir au cours des MICI en dehors de toute prise d'AZA et de 6-MP. Sur 197 PBH réalisées chez des MICI n'ayant pas pris ces

traitements, ils ont observé 5,5 % d'HFR et 13 % de dilatations sinusoidales.

Les biothérapies restent évidemment l'objet de multiples publications, essentiellement au cours de la maladie de Crohn. L'infliximab reste en tête de ligne mais les publications se multiplient concernant le certolizumab et l'adalimumab, anti-TNF qui ont l'avantage de permettre une administration par voie sous-cutanée facilitant sa prescription. On parle encore également du natalizumab (5 publications), responsable pourtant de cas d'encéphalite multifocale progressive, et on s'étonne qu'avec de tels effets secondaires, on puisse envisager sa réintroduction surtout quand les études cliniques n'ont pas montré une très nette supériorité de cette molécule par rapport aux autres anti-TNF. Mais peut-être que, comme le mentionnent B. Sand *et al.* (A-656), les patients porteurs de MC sont prêts à prendre des risques pour leur vie en l'échange d'une efficacité thérapeutique.

Infliximab

G.R. Lichtenstein *et al.* (A-71) recueillent, depuis plusieurs années, les informations d'une cohorte de 6 273 MC (TREAT). À la date du mois d'août 2005, les informations concernant 6 273 MC ont été colligées, correspondant à 15 000 patients/année. Dans cette cohorte, 52 % des MC avaient reçu de l'IFX. Bien que les patients traités par IFX avaient une maladie plus sévère, les taux de mortalité liée à des cancers ou à un lymphome sont identiques à ceux des patients qui n'ont pas reçu d'IFX. En revanche, les patients ayant reçu de l'IFX ont un risque d'infection sévère plus élevé dans les 3 mois qui suivent l'injection. Ce sur-risque infectieux est en fait lié, d'après l'analyse multivariée, à l'utilisation de corticoïdes et de morphiniques.

Ces résultats sont, en partie, contradictoires avec ceux présentés par C.A. Siegel *et al.* (A-71). Les auteurs ont essayé de réaliser un arbre décisionnel pour un homme de 35 ans portant une MC active. Ils ont donc simulé mathématiquement 2 cohortes de 100 000 patients : l'une traitée par IFX, l'autre par les thérapeutiques classiques. En utilisant les données des essais thérapeutiques, ils ont tenté d'évaluer le risque de lymphome et d'autres complications. Ainsi, l'IFX permettra de mettre en rémission 12 216 patients supplémentaires, permettra d'éviter la chirurgie chez 4 255 MC et d'éviter 33 décès à l'occasion d'une poussée. En revanche, dans le groupe IFX, on observera 201 lymphomes de plus, et 249 décès liés à des complications de l'IFX. Il est noté également que la qualité de vie sera meilleure dans le groupe traité par IFX.

Van Assche *et al.* (A-142) ont montré, dans un essai portant sur 80 MC, que la poursuite des immunosuppresseurs n'était peut-être pas indispensable au-delà du 6^e mois lorsqu'un traitement d'entretien par IFX était institué. Il est à noter toutefois que, 6 mois après l'arrêt des immunosuppresseurs, le taux d'IFX sérique est plus bas dans le groupe ne recevant pas d'immunosuppresseurs.

J.B. Williams *et al.* (A-143) montrent, dans une étude observationnelle rétrospective, chez des MC traitées

et suivies pendant plus de 2 ans par IFX, soit à la demande, soit en traitement d'entretien toutes les 8 semaines, que le traitement d'entretien permet, par rapport au traitement à la demande, de réduire le nombre d'hospitalisations, d'interventions et d'arrêt d'activité.

Les Belges sont manifestement des adeptes de la stratégie du top-down. G.R. d'Haens *et al.* (A-110), dans une étude randomisée multicentrique portant sur 133 MC traitées soit par la technique du top-down en débutant par 3 injections d'IFX à 5 mg/kg associés à de l'AZA (2-2,5 mg/kg), soit par la technique du step-up en débutant par des corticoïdes aux doses classiques, montrent que la technique du top-down permet d'obtenir, à 2 ans, une cicatrisation endoscopique significativement plus importante que le step-up (réduction des ulcérations : 88 % *vs* 47 %).

Les autres anti-TNF

L'adalimumab (ADA), anticorps anti-TNF totalement humanisé, a prouvé son efficacité dans le traitement de la MC au cours des essais CLASSIC I et II. Dans CLASSIC I, il avait été montré que, à S4, l'utilisation concomitante d'immunosuppresseurs (IS) n'influe pas sur la réponse à l'ADA. R. Panaccione *et al.* (A-479) ont rapporté qu'également au cours de CLASSIC II (évaluation de l'efficacité de l'ADA en traitement d'entretien sur un an), sur les 83/276 MC qui recevaient de façon concomitante des IS, la réponse était comparable à celle des MC qui ne recevaient pas d'IS.

Lors de la *late-breaking session*, J.F. Colombel *et al.* ont rapporté les résultats de l'étude CHARM. Celle-ci a inclus 854 MC qui ont reçu en ouvert 854 MC à 80 mg d'ADA à S0 et 40 mg à S2. À S4, une réponse clinique a été obtenue chez 499/854 (58 %) des MC. Ces patients ont été randomisés pour recevoir, soit un placebo (170 MC), soit 40 mg d'ADA toutes les 2 semaines (172 MC) ou toutes les semaines (157 MC) pendant 56 semaines. À S26, les taux de rémission étaient respectivement, pour les groupes placebo, ADA toutes les 2 semaines et ADA toutes les semaines, de 17 %, 40 %, et 46 %, à S56 de 12 %, 36 % et 41 %. Les taux de réponse dans ces différents groupes étaient à S26 de 26 %, 52 % et 52 %, à S56 de 16 %, 41 % et 48 %. À noter également que le nombre de patients sevrés en corticoïdes est significativement supérieur dans les groupes recevant l'ADA, et que le nombre de fistules fermées est également nettement supérieur chez les patients recevant de l'ADA. Quant à la tolérance, elle était comparable à celle des publications antérieures concernant les anti-TNF.

J. Hinojosa *et al.* (A-120) ont montré chez 20 MC porteurs de fistules et n'ayant pas répondu ou n'ayant pas toléré l'IFX que l'adalimumab, à la dose de 160 mg à S0, 80 mg à S2 puis 40 mg chaque semaine, permettait, à S4, une fermeture partielle des fistules chez 41 % de MC, et fermeture complète des fistules chez 23 %.

W.J. Sandborn *et al.* (A-107) ont rapporté les résultats de l'étude PRECISE 1 sur le Certolizumab (CDP 870), fragment Fab' pégylé d'anti-TNF humanisé, administré à la dose de 400 mg par voie sous-cutanée au cours de la MC modérée à sévère à S0,

S2, S4 puis toutes les 4 semaines jusqu'à S24. Six cent cinquante-neuf (659) MC ont été incluses dans l'essai, 331 ont reçu le CDP870, 328 le placebo. À S26, le taux de réponse des patients ayant une CRP supérieure à 10 (146 sous CDP, 146 sous placebo) traités par CDP 870, était supérieur à ceux recevant le placebo (29 % vs 15 %), de même que le taux de rémission (13 % vs 8 %). En analysant les résultats, sans prendre en compte le taux de CRP, il apparaît que le taux de rémission à S26 en intention de traiter était de 37,2 % chez les MC sous CDP870 vs 26,6 % chez celles sous placebo. À noter : une excellente tolérance du produit, 10,3 % d'effets secondaires dans le groupe CDP870 vs 7 % dans le groupe placebo, et un faible taux d'anticorps antinucléaire (1,8 %) d'anticorps anti-DNA (1,4 %).

À signaler également l'AST-120 et le GLP2

Y. Fukuda *et al.* (A-110) ont proposé l'utilisation de microsphères de carbone (AST-120) pour le traitement des fistules anales de la MC. Dans un essai multicentrique, randomisé, en double aveugle portant sur 57 MC avec fistules anales (27 MC traitées par AST-120 et 30 MC traitées par placebo), ils obtiennent une fermeture de 50 % des trajets fistuleux chez 37 % des MC sous AST-120 vs 10 % de celles sous placebo, et une fermeture des trajets fistuleux à 4 et 8 semaines chez 29,6 % des MC sous AST-120 vs 6,7 % pour les MC sous placebo sans effet secondaire notable. Il reste à savoir le devenir de ces améliorations au-delà de l'essai, et la nécessité ou non d'un traitement d'entretien.

A.L. Buchmann *et al.* dans la *late-breaking session* ont rapporté des résultats encourageant concernant l'uti-

lisation du téduglutide (analogue du GLP-2) dans la MC. Le téduglutide est un peptide de croissance qui assure la prolifération et la maintenance des cellules intestinales. Dans un essai de phase 2A incluant 100 MC modérées à sévères, ils ont comparé l'efficacité durant 8 semaines de 0,05 mg/kg/j, de 0,10 mg/kg/j et de 0,20 mg/kg/j de GLP-2 à un placebo. À la dose de 0,20 mg/kg/j, une rémission clinique a été obtenue chez 36,8 % à 2 semaines et chez 55,6 % à 8 semaines comparée à respectivement 16,7 % et 33,3 % avec le placebo. Le GLP-2 a été parfaitement toléré. Les effets secondaires observés étaient mineurs (quelques douleurs abdominales et une rougeur au point d'injection).

Tous ces progrès ont bien évidemment un coût

I. Jaisson-Hot *et al.* (A-216) ont évalué, à partir d'une série de 342 MC, les coûts d'un an de maladie en incluant coûts directs et indirects (invalidité et arrêt maladie). Comme cela était prévisible, plus la maladie est sévère, plus le coût est élevé mais les patients dépendant d'un traitement sont sources de plus de dépenses que ceux qui sont résistants aux traitements, notamment en ce qui concerne le poste des hospitalisations. Enfin, les coûts indirects prennent une part importante dans le coût de la MC, surtout chez les patients résistants et dans les formes bénignes, et ceci est n'est pas souvent pris en compte.

G. TUCAT

Réf : DDW : 20-25 mai 2006, Los Angeles

Les résumés des références MCI essentielles des 12 derniers mois

Par esprit de clarté, les différentes publications ont été classées dans 4 sections : clinique, endoscopie, cancer, thérapeutique. Dans chaque section, les publications paraissent en fonction de leur date de parution.

CLINIQUE

SHEN B., FAZIO V.W., REMZI F.H., BRZEZINSKI A., BENNETT A.E., LOPEZ R., HAMMEL J.P., ACHKAR J.P., BEVINS C.L., LAVERY I.C., STRONG S.A., DELANEY C.P., LIU W., BAMBRICK M.L., SHERMAN K.K., LASHNER B.A. **Risk factors for diseases of ileal pouch-anal anastomosis after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis.** *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:81-9

Les auteurs ont analysé les résultats de 240 patients ayant subi une anastomose iléo-anale (AIA) pour RCH. Chez ces 240 patients, un bon résultat fonctionnel a été observé chez 49 (20 %), une pochite

chronique ou récidivante chez 61 (25 %), une maladie de Crohn du réservoir chez 39 (16 %), une cuffite chez 41 (17 %) et un syndrome du réservoir irritable chez 50 (21 %). L'analyse par régression logistique montre que la survenue d'une pochite chronique ou récidivante est associée à une indication opératoire pour dysplasie (OR : 3,89), la prise d'AINS (OR : 3,24). La survenue d'une MC est associée à l'ancienneté de l'AIA (OR : 1,20) et au tabagisme (OR : 4,77), la cuffite aux arthralgies (OR : 4,13) et au jeune âge (OR : 1,16), le syndrome du réservoir irritable à l'utilisation d'antidépresseurs (OR : 4,17) ou d'anxiolytiques (OR : 3,21). Ces résultats amènent les auteurs à conclure que l'identi-

fication de ces facteurs de risque peut aider à choisir le type de chirurgie, et à améliorer les résultats fonctionnels après AIA.

DOZOIS E.J., WOLFF B.G., TREMAINE W.J., WATSON W.J., DRELICHMAN E.R., CARNE P.W.G., BAKKEN J.L. **Maternal and Fetal Outcome After Colectomy for Fulminant Ulcerative Colitis During Pregnancy: Case Series and Literature Review.** *Dis Colon Rectum* 2006; 49:64-73

Des études antérieures ont montré un fort taux de morbidité et de mortalité chez les mères et les enfants après colectomie pour RCH durant la grossesse. E.J. Dozois *et al.* rapportent l'expérience de la Mayo Clinic dans les colectomies pour RCH fulminante chez la femme enceinte. Entre 1980 et 2004, 5 femmes enceintes ont subi une colectomie subtotal avec iléostomie, aucun décès n'a été observé chez les patientes et chez les enfants. Les seules complications ont été un abcès de paroi et un abcès intra-abdominal asymptomatique. Ceci est beaucoup mieux que les données de la littérature qui montre une mortalité fœtale et maternelle respectivement de 49 et 22 %, et une morbidité postopératoire de 24 %. Ainsi, les auteurs estiment que la colectomie totale avec iléostomie est sûre au cours de la grossesse, mais qu'elle ne peut se concevoir qu'avec une parfaite coordination entre des équipes de gastroentérologues, de chirurgiens et d'obstétriciens expérimentés. Ils insistent sur la nécessité d'une parfaite coordination entre des équipes de gastroentérologues, de chirurgiens et d'obstétriciens expérimentés.

CANAVAN C., ABRAMS K.R., HAWTHORNE B., DROSSMAN D., MAYBERRY J.F. **Long-term prognosis in Crohn's disease: factors that affect quality of life.** *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23:377-85

La qualité de vie est un paramètre qui est systématiquement utilisé dans les différents essais cliniques, mais il n'existe pas d'étude évaluant la qualité de vie des MC au long cours. En utilisant une base de données galloises disposant d'éléments depuis 1934, 394 MC diagnostiquées avant 1985 ont été répertoriées ; 211 étaient encore vivants, et il leur a été adressé un questionnaire. Parallèlement, 285 questionnaires ont été adressés à des patients ayant des MC suivies régulièrement au centre de Leicester. Les auteurs ont utilisé le RFIPC qui permet d'évaluer la qualité de vie à partir de 25 items à l'aide d'une échelle visuelle : 4 catégories, tandis que l'activité de la MC était évaluée par CDISR qui mesure les 3 variables (nombre de selles, douleur abdominale, et sensation de bien-être), 3 éléments qui sont statistiquement les plus représentatifs du CDAI.

Quatre-vingt-neuf (89) questionnaires de MC ont été récupérés de la base de Cardiff, 138 provenant de Leicester dont 63 évoluant depuis plus de 20 ans, 6 évoluant depuis 10 à 19 ans, et 69 depuis moins de 10 ans. L'analyse des données montre que les MC issues de la base de Cardiff sont totalement comparables à ceux de Leicester évoluant depuis plus de 20 ans. La comparaison de ces 2 bases fusionnées à celle des MC de Leicester évoluant depuis moins de 10 ans ne révèle aucune différence en ce qui

concerne la qualité de vie. Les facteurs qui inquiètent le plus restent la possibilité de stomie, la nature mystérieuse de la maladie, la fatigue. On note toutefois que l'aggravation de la maladie, l'âge et le tabac affectent inversement la qualité de vie. La qualité de vie est aussi médiocre chez les patients ayant une MC évoluant depuis plusieurs années que chez les patients récemment diagnostiqués, et est directement corrélée avec la sévérité de la maladie.

Les 3 principales craintes des malades concernaient le caractère imprévisible de la maladie, le retentissement sur la forme et la crainte d'être opéré.

BEAUGERIE L., SEKSIK PH., NION-LARMURIER I., GENDRE J.P., COSNES J. **Predictor for disabling Crohn's disease.** *Gastroenterology* 2006; 130:650-6

Un traitement agressif est de plus en plus proposé précocement dans le traitement de la MC, proposant d'emblée l'utilisation des immunosuppresseurs ou des biothérapies. Cette stratégie dite du « *Top-Down* » s'est avérée efficace dans plusieurs essais thérapeutiques, et a pour vocation de modifier l'histoire naturelle de la maladie. Elle s'oppose ainsi à la stratégie classique du « *Step-Up* » au cours de laquelle on commence par des médicaments moins agressifs, et on utilise des médicaments agressifs en fonction de la réponse thérapeutique.

Toutefois, immunosuppresseurs et biothérapies ne sont pas dénués d'effets secondaires, et toutes les MC ne vont pas devenir sévères. Il conviendrait de pouvoir déterminer, lors de la première poussée de la maladie, quels sont les facteurs susceptibles d'évoquer que la MC va être sévère. C'est ce que L. Beaugerie *et al.* ont tenté de réaliser en reprenant, à partir d'une cohorte de 1 188 MC, les facteurs présents initialement chez les patients qui vont avoir, dans les 5 ans suivant le diagnostic, une forme sévère. Ils montrent que les facteurs indépendants présents lors du diagnostic, et prédictifs d'une forme sévère, sont la nécessité d'un traitement corticoïde lors de la première poussée (OR : 3,1), un âge de moins de 40 ans (OR : 2,1), et la présence de lésions périnéales (OR : 1,8). Ils ont testé prospectivement ces facteurs chez un groupe de 302 patients, et montrent que la valeur prédictive positive d'une maladie sévère est de 84 % lorsque 2 facteurs sont présents, et de 91 % lorsque 3 sont présents. Si ces données sont validées par d'autres équipes, ce score pourrait être utilisé dans les essais thérapeutiques et, prochainement, en pratique quotidienne.

MORTIER P.E., GAMBIEZ L., KAROU M., CORTOT A., PARIS J.C., QUANDALLE P., COLOMBEL J.F. **Colectomy with ileorectal anastomosis preserves female fertility in ulcerative colitis.** *Gastroenterol Clin Biol* 2006; 30:594-7

P.E. Mortier *et al.* rapportent les résultats d'une étude rétrospective sur la fertilité de 40 patientes de 18 à 40 ans ayant subi une colectomie totale avec anastomose iléorectale (AIR) pour RCH entre 1962 et 1999. Parmi les 15 femmes souhaitant des enfants après AIR, 10 (66 %) ont été enceintes ; 5 ont été considérées comme ayant une stérilité secondaire à l'intervention.

Ces résultats sont à comparer à ceux des grossesses après anastomose iléo-anale à la suite de laquelle plusieurs études ont insisté sur une réduction importante de la fécondité et de la fertilité. Si ces résultats se confirment, il conviendra, chez les femmes en période d'activité génitale, de prendre en compte ce paramètre dans le choix de l'intervention.

VIDAL A., GOMEZ-GIL E., SANS M., PORTELLA M.J., SALAMERO M., PIQUÉ J.M., PANES J. **Live events and inflammatory bowel disease relapse: a prospective study of patients enrolled in remission.** *Am J Gastroenterol* 2006; 101:775-81

Le rôle des événements de vie (EDV) au cours des MICI est diversement apprécié. E. Lerebours *et al.* (*Gastroenterol Clin Biol* 2002; 26,HS1,0399-8320) avaient montré, dans une étude cas-témoins que les patients qui vont faire une première poussée de maladie de Crohn ont une fréquence plus élevée d'EDV stressants par rapport à des témoins. A. Vidal *et al.* ont réalisé une étude prospective pour évaluer si, au cours des MICI, des EDV étaient susceptibles de déclencher des poussées. Cent soixante-trois (163) MICI en rémission, ayant eu au moins une rechute dans les 2 ans précédant l'inclusion, ont été observées pendant 8 mois. Durant l'étude, 58 MICI (32,9 %) ont rechuté, 104 sont restées en rémission, 8 ont été perdues de vue. L'analyse multivariée montre que ni le nombre d'événements de vie, ni l'impact émotionnel des stress n'était pas corrélé au taux de rechute.

GUPTA N., COHEN S.A., BOSTROM A.G., KIRSCHNER B.S., BALDASSANO R.N., WINTER H.S., FERRY G.D., SMITH T., ABRAMSON O., GOLD B.D., HEYMAN M.B. **Risk factors for initial surgery in pediatric patients with Crohn's disease.** *Gastroenterology* 2006; 130:1069-77

On estime que 40 à 70 % des adultes porteurs de MC sont opérés dans les 10 ans suivant le diagnostic. Les informations sont moins nombreuses chez l'enfant. Dans une étude rétrospective multicentrique, N. Gupta *et al.* ont montré que chez 989 jeunes patients âgés de moins de 17 ans suivis entre janvier 2000 et novembre 2003, 128 ont été opérés. La courbe de survie suivant la méthode de Kaplan-Meier montre que la probabilité d'avoir recours à la chirurgie est de 17 % à 5 ans, et de 28 % à 10 ans. L'analyse univariée montre que ce risque est accru lorsqu'au moment du diagnostic, il existe une hyperleucocytose, une hypoalbuminémie, des ASCA (risque multiplié respectivement par 2,85, 3,41 et 3,43). En analyse multivariée, ce risque est accru chez les filles, lorsqu'un diagnostic initial erroné de RCH a été porté, en cas de retard de croissance, d'abcès, de fistule ou de sténose (risque multiplié respectivement par 1,49, 2,63, 2,16, 1,90, 2,30, 3,41). En revanche, un âge inférieur à 12 ans, la présence de fièvre, un traitement par infliximab ou par 5-ASA réduisent ce risque respectivement par 0,5, 0,5, 0,36 et 0,44.

SANDBORN W.J., STENSON W.F., BRYNSKOV J., LORENZ R.G., STEIDLE G.M., ROBBINS J.L., KENT J.D., BLOOM B.J. **Safety of Celecoxib in patients with**

ulcerative colitis in remission: a randomized, placebo-controlled, pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:203-11

Les auteurs ont réalisé un essai pilote contre placebo pour évaluer la tolérance d'un inhibiteur sélectif de la cyclo-oxygénase 2, le celecoxib (Celebrex®) au cours de la RCH. Deux cent vingt-deux RCH en rémission ont été randomisées pour recevoir 200 mg de celecoxib 2 fois par jour ou un placebo pendant 14 jours. Une exacerbation de la RCH a été observée à J14 chez 3 % des RCH ayant reçu le celecoxib *vs* 4 % dans le groupe placebo. Ces résultats conduisent les auteurs à conclure que la prescription de celecoxib pendant plus de 14 jours, chez des patients porteurs de RCH en rémission, n'entraîne pas plus de rechute que le placebo.

AMRE D.K., LU S.E., COSTEA F., SEIDMAN E.G. **Utility of serological markers in predicting the early occurrence of complications and surgery in pediatric Crohn's Disease patients.** *Am J Gastroenterol* 2006; 101:645-52

Étude visant à savoir si les ASCA et les pANCA peuvent être considérés comme un facteur prédictif de complication ou de recours précoces à la chirurgie au cours de la maladie de Crohn (MC) de l'enfant. Dans cette étude rétrospective portant sur 139 MC surveillées chez des enfants d'âge médian de 11,2 ans, suivis en moyenne pendant 5,8 ans, 35 MC (25,9 %) ont été opérées (63 interventions), la plupart des interventions ont été réalisées dans les 3 années suivant le diagnostic. Il s'agissait essentiellement de résections iléocœcales et de drainages d'abcès périméaux avec ou sans fistulectomies. Les indications chirurgicales étaient essentiellement des sténoses, des fistules ou des abcès. Parmi l'ensemble des MC, au moment du diagnostic, 53,9 % étaient porteurs d'ASCA de type IgA ou IgG, 21 % de pANCA. À partir de ces résultats, les différentes analyses statistiques montrent que la présence d'ASCA au moment du diagnostic augmente le risque de complication par 2,33, celui de chirurgie par 1,80, tandis que la présence de pANCA n'augmente pas ces risques (respectivement 0,39 et 0,52). Après la survenue d'une complication, la présence d'ASCA augmente les risques de nouvelle complication ou de nouvelle intervention respectivement par 2,59 et 1,49.

Il est dommage que les auteurs n'aient pas recherché la présence d'anti-Omp-C afin de savoir si la présence associée d'ASCA et d'anti-Omp-C augmente ce risque. Ainsi, si d'autres études, notamment prospectives, confirment la valeur prédictive des marqueurs sérologiques, il pourrait devenir logique de proposer aux enfants porteurs de MC avec marqueurs sérologiques une thérapeutique agressive d'emblée afin de tenter de les mettre à l'abri de complication et de chirurgie itérative.

NERICH V., MONNET E., ETIENNE A., SAMY L., RAMEE C., RICAN S., WEILL A., VALLIER N., VANBOCKSTAEL V., AULELEY G.R., ALLEMAND H., CARBONNEL F. **Geographical Variations of Inflammatory Bowel Disease in France: A Study Based on National Health Insurance Data.** *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12:218-26

En utilisant les données des caisses d'assurance maladie, les auteurs ont voulu vérifier si, en France, il existe un gradient Nord-Sud dans la répartition des MICI. Entre le 1/1/2000 et le 21/12/2002, tous les patients porteurs de MICI, déclarés comme atteints de longue maladie aux différentes caisses d'assurance, ont été colligés.

Globalement, l'incidence a été de 8,2 pour 10⁵ habitants pour la MC et de 7,2 pour 10⁵ pour la RCH. Un gradient Nord-Sud a été enregistré pour la MC avec un risque plus élevé de MC dans les départements du 1/3 Nord de la France. Au contraire, aucun gradient n'a été observé pour la RCH.

KANE S., REDDY D. **Guidelines do help change behavior in the management of osteoporosis by gastroenterologists.** *Am J Gastroenterol* 2006; 101:1841-4

Une cohorte de 200 gastroentérologues américains a été suivie avant et dans les 6 mois suivant la publication des guidelines sur l'ostéoporose au cours des MICI. Il est intéressant de noter que seulement 20 % des membres de cette cohorte avaient lu ces recommandations 3 mois après leur publication, 35 % 3 mois plus tard. Par contre, la répercussion de ces guidelines chez ceux qui les avaient lues a été importante puisque ces derniers ont prescrit 2 fois plus de densitométrie osseuse qu'avant la lecture des guidelines. Il est toutefois impossible de savoir si ces prescriptions étaient celles préconisées dans les guidelines. Ainsi, ce travail confirme que la majorité des praticiens libéraux ou hospitaliers américains ne prend pas connaissance des recommandations faites par les Sociétés Savantes, mais qu'il est également difficile d'apprécier l'impact pratique de ces recommandations dans la prise en charge thérapeutique des patients. Ce problème n'est pas propre aux USA, une étude analogue parue dans *Gastrointestinal Endoscopy* montrait que la grande majorité des gastroentérologues britanniques ne prenait pas correctement en charge les dysplasies au cours des MICI. L'HGE français serait-il l'exception ?

ENDOSCOPIE

D.P. HURLSTONE, D.S. SANDERS, A.J. LOBO, M.E. MCALINDON, S.S. CROSS. **Indigo carmine-assisted high-magnification chromoscopic colonoscopy for the detection and characterisation of intraepithelial neoplasia in ulcerative colitis: a prospective evaluation.** *Endoscopy* 2005; 37:1186-92

L'utilisation de bleu de méthylène associée à l'utilisation de zoom améliore la détection de lésions néoplasiques intraépithéliales. D.P. Hurlstone *et al.* ont réalisé une étude prospective dans laquelle ils ont comparé la méthode de dépistage classique à la chromoendoscopie. Sept cents (700) patients porteurs de RCH évoluant depuis plus de 8 ans ont participé à cet essai, 350 ont subi une coloscopie standard avec des biopsies systématiques dans chaque quadrant tous les 10 cm. Les 350 autres ont subi une chromoendoscopie avec un endoscope à

optique grossissant (endoscope avec zoom) avec des biopsies réalisées au niveau des zones suspectes. Au cours de l'endoscopie, lorsqu'il existait une modification de l'aspect de la muqueuse (pâleur, perte du réseau vasculaire, déformations, érythème), après lavage avec 10 à 20 ml de sérum physiologique, les auteurs pulvérisaient 10 ml d'indigo carmin. Les lésions suspectes étaient analysées au zoom en utilisant la classification de Kudo simplifiée. En plus de ces biopsies orientées, des biopsies systématiques étaient réalisées au niveau de chaque quadrant et tous les 10 cm.

Dans le groupe chromoendoscopie avec zoom, 69 lésions néoplasiques ont été détectées chez 62 patients dont 3 adénocarcinomes, tous visibles sans chromoendoscopie ni zoom. Parmi ces 69 lésions, 44 (64 %) étaient des dysplasies de bas grade, 25 des dysplasies de haut grade (35 %). Dans 49 cas (71 %) les lésions n'ont été détectées qu'après chromoendoscopie et zoom. Dans 53 cas (76 %), il s'agissait de lésions planes, dans 16 cas (23 %) de lésions exophytiques. Ainsi, 13 494 biopsies ont été réalisées dans ce groupe dont 644 ciblées. Sur les 69 biopsies révélant une dysplasie, 49 étaient des biopsies ciblées, 20 systématiques.

Dans le groupe contrôle, 24 lésions néoplasiques ont été détectées chez 19 patients dont 1 adénocarcinome. Parmi ces 24 lésions, 19 (79 %) étaient des dysplasies de bas grade, 5 des dysplasies de haut grade (21 %). Dans 14 cas (58 %), il s'agissait de lésions planes, dans 10 cas (42 %) de lésions exophytiques. Ainsi, 12 851 biopsies ont été réalisées dans ce groupe contrôle dont 369 orientées sur des zones ayant une anomalie muqueuse. Sur les 24 biopsies révélant une dysplasie, 6 étaient des biopsies ciblées, 18 systématiques.

Ce travail montre que la chromoendoscopie est essentielle dans le cadre du dépistage de dysplasie : elle améliore la sensibilité du dépistage. Même si les auteurs signalent qu'une néoplasie intraépithéliale n'a été détectée que chez 1,6 % des biopsies systématiques contre 8 % des biopsies ciblées, il n'est pas envisageable de se contenter de biopsies ciblées puisque, dans 20 cas, la dysplasie a été détectée au cours de biopsies systématiques.

TRIESTER S.L., LEIGHTON J.A., LEONTIADIS G.I., GURUDU S.R., FLEISCHER D.E., HARA A.K., HEIGH R.I., SHIFF A.D., SHARMA V.K. **A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic modalities in patients with non-structuring small bowel Crohn's Disease.** *Am J Gastroenterol* 2006; 101:954-64

Les auteurs ont repris 11 essais portant sur 306 MC. Cette méta-analyse montre que la vidéocapsule endoscopique (VCE) est supérieure à toutes les autres techniques d'exploration du grêle pour permettre la découverte de lésion du grêle en l'absence de sténose. Ainsi avec la VCE, le nombre de patients à tester (NPT) pour découvrir un patient supplémentaire porteur de lésion du grêle est de 3 en la comparant au transit du grêle, à l'entéros scanner et à l'entéroscopie poussée, de 7 en la comparant à l'iléocoloscopie. Toutefois, l'analyse de sous-groupes

montre que, si la VCE est en effet beaucoup plus performante dans la mise en évidence de lésions du grêle chez les MC connues, la différence est beaucoup moins nette lorsqu'il s'agit d'une suspicion de MC. Cette méta-analyse confirme que la place de la VCE dans le bilan de la MC est loin d'être définie.

VIETH M.W.R., BEHRENS H., STOLTE M. **Sporadic adenoma in ulcerative colitis: endoscopic resection is an adequate treatment.** *Gut* 2006; 55: 1151-5

Plusieurs études portant sur de petits nombres de patients ont montré que la résection endoscopique d'adénomes au cours de la RCH était un traitement approprié. À partir d'une large cohorte avec un suivi prolongé, Vieth *et al.* ont voulu vérifier cette donnée.

Entre 1988 et 2002, 148 patients ayant une RCH et porteurs de formation polypoïde vus consécutivement, essentiellement en pratique libérale, ont été inclus dans la cohorte. Chez 60 patients, le diagnostic de polype a été affirmé par la biopsie chez 87 sur la pièce de polypectomie, un patient a subi une colectomie à la suite des biopsies. Cette cohorte a été suivie sur une période de $6,0 \pm 3,63$ ans. Chez les 60 patients qui, étonnamment, n'ont pas eu de résection de la formation polypoïde, 48,3 % ont développé une néoplasie dans le même segment du côlon (dysplasie de bas grade : 23,3 %, dysplasie de haut grade : 8,3 %, carcinome : 16,7 %). Parmi les 87 patients qui ont subi une résection endoscopique, le suivi a permis de détecter une néoplasie chez 4,6 % dans un autre segment du côlon.

Cette étude montre combien les recommandations établies par les Sociétés Savantes sont mal suivies dans la pratique quotidienne. Chez 60 patients, la découverte d'une formation polypoïde n'a fait l'objet que de biopsies et d'une surveillance endoscopique !!! Déjà J.A. Eaden *et al.* avaient montré (*Gastrointest Endosc* 2000; 51:240-2), dans une enquête réalisée auprès de l'ensemble des gastroentérologues britanniques que si le dépistage de la dysplasie était réalisé par 94 % des gastroentérologues, il était effectué de façon inappropriée par la majorité (nombre de biopsies insuffisant : 90 %, colectomie réalisée chez 30 % des patients porteurs de DALM...).

CANCER ET MICI

DELAUNOIT T., LIMBURG P.J., GOLDBERG R.M., LYMP J.F., LOFTUS Jr E.V. **Colorectal Cancer Prognosis Among Patients With Inflammatory Bowel Disease.** *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:335-42

Dans une étude rétrospective, T. Delaunoy *et al.* ont repris l'ensemble des cancers colorectaux (CRC) survenus au cours d'une MICI, et les ont comparés à une population appariée ayant souffert d'un CRC sporadique. Entre 1976 et 1996, à la Mayo Clinic, 290 CRC sur MICI (241 RCH, 49 MC) ont été diagnostiqués. L'âge médian au moment du diagnostic était de 48 ans, 58 % des CRC siégeaient au-delà de l'angle gauche contre 78 % pour les CRC sporadiques. La survie actuarielle calculée selon la

méthode de Kaplan-Meier est respectivement de 54 % pour les CRC sur MICI contre 53 % pour les CRC sporadiques.

RUTTER M.D., SAUNDERS B.P., WILKINSON K.H., RUMBLES S., SCHOFIELD G., KAMM M.A., WILLIAMS C.B., PRICE A.B., TALBOT IC, FORBES A. **Thirty Year Analysis of a Colonoscopic Surveillance Programme for Neoplasia in Ulcerative Colitis.** *Gastroenterology* 2006; 130:1030-8

M.D. Rutter *et al.* rapportent l'expérience du St Mark's Hospital après 30 ans de dépistage du cancer rectocolique (CRC) au cours de la RCH. Durant cette période, 600 RCH dépassant l'angle colique gauche ont participé à ce dépistage : le programme étant débuté après 8 ans d'évolution de la RCH, et la coloscopie étant renouvelée tous les 2 ans. Deux mille six cent vingt-sept (2 627) coloscopies ont été réalisées, aucun accident n'est à signaler. Chez 111 RCH (18,5 %) 215 lésions ont été décelées dont 52 adénomes sporadiques, 78 dysplasies de bas grade (DBG) et 30 dysplasies de haut grade (DHG), 28 DALM et 30 cancers (8 cancers supplémentaires sont survenus chez des patients ayant abandonné le programme de dépistage). Il est intéressant de noter que le diagnostic de cancer n'a été fait en préopératoire que dans 17 cas, le diagnostic étant fait sur l'examen de la pièce opératoire chez les 13 autres patients colectomisés pour DBG (3), DHG (6), pour RCH résistant au traitement ou compliquée (4). Il est important de signaler que 16/30 sont des cancers d'intervalle.

Durant cette période de 30 ans, 89 RCH ont été opérées : 44 pour des raisons en rapport avec la résistance ou l'aggravation de la maladie, chez les 45 autres RCH, des CRC ont été découverts sur la pièce chez 3/14 DBG, 6/16 DHG, 14/14 CRC, 0/1 adénome.

Plusieurs éléments sont surprenants dans cet article :

- la faible incidence de CRC, les auteurs évoquent la possibilité de la chimioprévention par le 5-ASA qu'ils utilisent systématiquement depuis de nombreuses années ;
- un faible nombre de cancers proximaux avec une stabilité des cancers distaux : là aussi, les auteurs évoquent un rôle possible du 5-ASA dont la concentration est plus élevée que dans le côlon distal ;
- l'absence d'influence de l'âge d'apparition de la RCH sur la survenue du cancer ;
- une stabilité de l'incidence des cancers au-delà d'une évolution de la maladie de plus de 40 ans ne justifiant pas d'intensification des programmes de dépistage avec le temps ;
- le nombre élevé de cancers d'intervalle (16/30), cela s'explique certainement par le faible nombre médian de biopsies réalisées au cours de ces coloscopies (8) alors que la plupart des auteurs recommandent une biopsie par quadrant tous les 10 cm avec un nombre plus élevé dans le côlon gauche conduisant à un minimum de 32 biopsies.

Ainsi, il apparaît que le bénéfice d'un dépistage tel qu'il est réalisé au St Marks est faible, 1 RCH sur 21 bénéficie de ce lourd programme, 131 coloscopies pour 1 révélant une anomalie.

VELAYOS V.S., LOFTUS E., JESS T., HARMSSEN W.S., BIDA J., ZINSMEISTER A.R., TREMAINE W.J., SANDBORN W.J. **Predictive and protective factors associated with colorectal cancer in ulcerative colitis: a case-control study.** *Gastroenterology* 2006; 130:1941-9

Les auteurs confirment les résultats de l'essai de Rutter *et al.* (*Gut* 2004; 53:1813-6) qui montrait un risque de cancer multiplié par 2,3 chez les patients pour qui des pseudopolypes avaient été détectés dans des colonoscopies de dépistage. Les auteurs trouvent un risque multiplié par 2,5. Les pseudopolypes étaient fréquents dans ces 2 séries, comparés au témoin (62 % vs 39 % pour le St Marks, et 56 % vs 42 % pour l'étude de la Mayo). On peut se poser la question de savoir s'il n'y a pas eu confusion entre polype et pseudopolype dans les endoscopies antérieures. Les auteurs répondent par la négative en signalant que les lésions biopsiées n'avaient pas l'aspect de pseudopolype, mais que la présence de pseudopolypes peut faire méconnaître une lésion maligne, la masquer, amener à faire réaliser plus de biopsies, et que les pseudopolypes pourraient être des marqueurs du cancer. Compte tenu de la fréquence des pseudopolypes dans leur série témoin (42 %), la présence de ces lésions ne peut être considérée comme l'indication d'une colectomie prophylactique mais plutôt d'une surveillance plus rapprochée.

TRAITEMENT

G. BASTIDA, P. NOS, M. AGUAS, B. BELTRAN, A. RUBIN, F. DASI, J. PONCE. **Incidence, risk factors and clinical course of thiopurine-induced liver injury in patients with inflammatory bowel disease.** *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22:775-82

Les auteurs ont souhaité évaluer le taux d'anomalies hépatiques survenant chez les patients traités par thiopurine, et déterminer les facteurs prédictifs. Une cohorte de 161 MICI a été suivie prospectivement pendant une durée médiane de 271 jours. L'hépatotoxicité a été définie par une élévation des ALAT ou des phosphatases alcalines (PA) à plus de 2 fois la normale. Lorsque des anomalies du bilan hépatique étaient détectées, la dose d'immunosuppresseur était réduite jusqu'à la normalisation de la biologie, puis augmentée jusqu'à la plus forte dose tolérée. Si le bilan hépatique ne se normalisait pas lors de la réduction des doses, le traitement était interrompu. Des anomalies hépatiques ont été décelées chez 21 MICI (13 %), elles sont survenues chez 16 patients (10 %) dans un délai médian de 85 jours de type cytolytique (ALAT > 2N ou ALAT/PA > 2) chez 14, cholestatique (élévation isolée de PA ou ALAT/PA < 2) chez 2. Dans 5 cas, le traitement a dû être interrompu. Le risque d'hépatotoxicité était plus élevé chez les patients sous corticoïdes (OR = 4,94) plus faible chez ceux sous anti-TNF (OR = 0,3). Le taux de la GGT au moment de l'hépatotoxicité était le meilleur facteur prédictif de la nécessité d'interrompre le traitement.

DE SILVA A.D., TSIRONI E., FEAKINS R.M., RAMPTON D.S. **Efficacy and tolerability of oral iron therapy in inflammatory bowel disease: a prospective, comparative trial.** *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22:1097-1105

SCHRÖDER O., MICKISCH O., SEIDLER U., DE WEERTH A., DIGNASS A.U., HERFARTH H., REINSHAGEN M., SCHREIBER S., JUNGE U., SCHROTT M., STEIN J. **Intravenous Iron Sucrose versus Oral Iron Supplementation for the Treatment of Iron Deficiency Anemia in Patients with Inflammatory Bowel Disease - A Randomized, Controlled, Open-Label, Multicenter Study.** *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2503-9

La survenue d'une anémie ferriprive est fréquente au cours des MICI. L'efficacité et la tolérance du fer par voie orale sont diversement appréciées. Dans le premier article, A.D. de Silva *et al.* rapportent une étude prospective en comparant l'efficacité et la tolérance de 3 prises quotidiennes de 200 mg de sulfate ferreux pendant 4 semaines chez 57 patients (18 RCH, 22 MC et 17 témoins porteurs de maladie digestive non MICI). Sur l'ensemble des 47 patients qui ont pu être évalués, une augmentation significative du taux d'hémoglobine et de la ferritine a été notée quel que soit le groupe. Des signes d'intolérance au traitement ont été observés chez 26 % des patients (4 RCH, 4 MC et 4 non MICI). Ce n'est que dans le groupe RCH qu'une détérioration du score d'activité de la maladie a été notée. O. Schröder *et al.* proposent l'utilisation du complexe hydroxyde ferrique-saccharose ou « fer sucrose » par voie intraveineuse. Dans une étude prospective multicentrique randomisée, ils ont évalué, chez les MICI ayant une anémie avec une saturation de la transferrine ≤ 20 % et/ou une ferritine ≤ 20 µg/l, l'efficacité d'une injection IV de 7 mg/kg puis d'une injection de 200 mg par semaine pendant 5 semaines comparée à la prise par voie orale de 100 à 200 mg/j de sulfate ferreux pendant 6 semaines. Le taux d'hémoglobine a augmenté de façon comparable dans les 2 groupes. En revanche, seul le groupe traité par fer-sucrose a vu son taux de ferritine augmenter. Les effets secondaires conduisant à l'interruption de l'essai ont été plus fréquents dans le groupe traité par sulfate ferreux que dans le groupe fer-sucrose (20,8 % versus 4,5 %).

DOMÈNECH E., HINOJOSA J., NO P., GARCIA-PLANELLE E., CABRÉ E., BERNAL I., GASSULL M.A. **Clinical evolution of luminal and perianal Crohn's disease after inducing remission with infliximab: how long should patients be treated?** *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22:1107-13

L'infliximab (IFX) a prouvé son efficacité pour induire la rémission clinique et endoscopique de la MC active, et c'est le seul traitement qui a prouvé son efficacité pour mettre en rémission les lésions anopérinéales (LAP) de la MC. Dans cette étude, les auteurs ont souhaité évaluer à la fois le pourcentage de patients qui rechutent après une rémission obtenue par un traitement par IFX au cours de la MC luminale et à l'arrêt d'un traitement d'entretien pour MC luminale et LAP, le délai d'apparition de la

rechute et les facteurs prédictifs d'une réponse prolongée à l'arrêt de l'IFX.

Tous les patients recevaient 5 mg/kg d'IFX à S0, S2 et S6 associés à de l'azathioprine. Vingt-trois (23) MC lumineuses ont été incluses, 18/23 avaient une réponse complète, à S6, 5 une réponse partielle. Tous les patients avec une réponse partielle ont rechuté dans les 2 mois suivant la 3^e injection d'IFX. Cinq (5) des 18 MC ayant une réponse complète à S6 ont rechuté dans les 6 mois suivant la dernière injection d'IFX. En analyse univariée, seule une réponse partielle à S6 était un facteur prédictif de rechute, ce qui n'était pas le cas des autres paramètres analysés : sexe, tabagisme, utilisation antérieure d'IFX, prise concomitante d'immunosuppresseurs, survenue de réaction lors de l'injection, localisation de la MC. Dix (10) des patients ayant une réponse complète à S6 ont été suivis plus de 6 mois, un seul a rechuté à 44 mois permettant d'établir que la probabilité cumulée d'être indemne de rechute en cas de réponse complète à S6 est de 71 % à 6 et 12 mois.

Vingt-sept (27) MC (13 MC lumineuses, 13 LAP) ont été traitées pendant un an (3 injections d'IFX à S0, S2, S6 puis une injection toutes les 8 semaines). Quatre MC ont été exclues de l'analyse du fait d'une rechute au cours du traitement d'entretien. Les 23 MC qui ont suivi un traitement d'un an sans rechute ont été suivis pendant une durée médiane de 8,8 ± 11,2 mois. Durant cette période, 11/23 patients ont rechuté : 9/11 LAP et 2/11 MC lumineuses. Tous les patients sauf 2 étaient en rémission à la fin du traitement d'entretien. Le délai médian de la rechute a été de 5,2 ± 5,5 mois. La probabilité cumulée d'être indemne de rechute en cas de LAP était de 45 % et 36 % à 6 et 12 mois, en cas de MC lumineuse de 83 % à 12 mois. En analyse univariée, seule la présence d'une LAP était un facteur prédictif de rechute à l'arrêt du traitement d'entretien, ce qui n'était pas le cas des autres paramètres analysés : sexe, tabagisme, utilisation antérieure d'IFX, prise concomitante d'immunosuppresseurs, survenue de réaction lors de l'injection, localisation de la MC.

Ainsi, cette étude montre que chez les MC lumineuses corticodépendantes ou corticorésistantes, les injections d'IFX sont susceptibles d'induire une rémission prolongée surtout si une réponse complète a été obtenue au moment de la 3^e injection. Deux tiers de ces patients, la plupart étant sous IS, n'auront pas besoin d'injection supplémentaire ou de geste chirurgical pendant plus de 2 ans. Chez les patients qui ont reçu de l'IFX pour l'induction, suivi d'un traitement d'entretien, la rechute est précoce s'ils sont porteurs de LAP. En fait, ceci est peut-être lié au fait que la rémission a été définie sur des critères cliniques. Il est possible que les LAP qui ont une rémission complète affirmée par IRM ou TDM rechutent moins souvent.

W.J. SANDBORN, J.F. COLOMBEL, R. ENN, B.G. FEAGAN, S.B. HANAUER, I.C. LAWRENCE, R. PANACCIONE, M. SANDERS, S. SCHREIBER, S. TARGAN, S. VAN DE VANTER, R. GOLDBLUM, D. DESPAIN, G.S. HOGGE, P. RUTGEERTS. **Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease.** *N Engl J Med* 2005; 353:1912-25

G. VAN ASSCHE, M. VAN RANST, R. SCIOT, B. DUBOIS, S. VERNEIRE, M. NOMAN, J. VERBEECK, K. GEBOES, W. ROBBERECHT, P. RUTGEERTS. **Progressive multifocal leukoencephalopathy after Natalizumab therapy for Crohn's disease.** *N Engl J Med* 2005; 353:362-8

Ces deux publications sur le Natalizumab, anticorps humanisé anti-intégrine alpha-4, sont bien contradictoires, d'autant que la première est parue dans le même journal à quelques semaines d'intervalle.

La première publication déjà rapportée en partie lors des JFPD par J.F. Colombel, puis intégralement par B.G. Feagan lors de l'UEGW, est un essai randomisé portant sur l'induction de la rémission (ENACT 1) puis sur le maintien de cette rémission (ENACT 2). Dans l'essai ENACT 1, 905 MC actives (CDAI) ont reçu par voie veineuse, soit du Natalizumab à la dose de 300 mg, soit un placebo à S0, S4 et S8. Les 2 groupes étaient comparables. Des taux de réponse (définis comme une baisse du CDAI de 70 points) et de rémission ont été obtenus de façon comparable dans le groupe Natalizumab et dans le groupe placebo (respectivement 56 et 49 % et 37 et 30 %). L'essai ENACT 2 porte sur les 339 MC ayant répondu au traitement par Natalizumab qui ont reçu, soit 300 mg de Natalizumab, soit un placebo toutes les 4 semaines pendant 56 semaines. La réponse clinique s'est maintenue chez 61 % des patients sous Natalizumab contre 28 % chez les MC sous placebo, de même pour la rémission (44 % vs 26 %) à la 36^e semaine. Des effets secondaires sont survenus chez 7 % des MC dans la première partie de l'essai chez les patients sous Natalizumab et sous placebo, et chez 8 % des MC traités par Natalizumab dans la 2^e partie de l'essai (vs 10 % pour le groupe placebo). Les auteurs mentionnent dans cet article que dans une extension de l'étude, un patient traité par Natalizumab est décédé d'une leucoencéphalite multifocale progressive (LMP) associée à la présence d'un JC virus, un *papovavirus*.

C'est ce cas qui est rapporté par G. van Assche *et al.* Il s'agissait d'un patient ayant reçu le Natalizumab et qui était un répondeur, dans l'essai ENACT 2, il faisait partie du groupe placebo. Compte tenu de la détérioration de la réponse, il a reçu à partir de S37, en ouvert 300 mg de Natalizumab à 5 reprises à un mois d'intervalle. Devant l'apparition de troubles neurologiques, un scanner a révélé la présence d'une lésion frontale qui a conduit, compte tenu de l'aggravation des symptômes, à une résection partielle. L'histologie a révélé qu'il s'agissait d'un astrocytome. La situation s'est peu à peu détériorée conduisant au décès du patient. Compte tenu de la survenue de 2 cas de LMP chez des patients traités pour SEP, la relecture des pièces histologiques révéla la présence de particules de *papovavirus* au niveau des biopsies cérébrales tandis que ce virus n'était pas présent sur les biopsies intestinales réalisées avant la mise en route du traitement par Natalizumab. Des séquences génomiques de JC virus (l'un des 2 virus avec BK virus responsable des LMP) ont été retrouvées à la fois au niveau du cerveau et du sérum du patient prélevé 2 mois avant son décès. L'erreur diagnostique initiale s'explique car, à la périphérie des foyers de

démyélinisation, on note souvent des astrocytes géants multinucléés semblables aux astrocytes malins. La commercialisation de ce produit qui avait reçu une autorisation pour le traitement de la SEP, a été suspendue par les Société Elan et Biogen le 28 février 2005. L'avenir de ce produit semble largement compromis.

P. RUTGEERTS, W.J. SANDBORN, B.G. FEAGAN, W. REINISCH, A. OLSON, J. JOHANNIS, S. TRAVERS, D. RACHMILEWITZ, S.B. HANAUER, G.R. LICHTENSTEIN, W.J.S. DE VILLIERS, D. PRESENT, B.E. SANDS, J.F. COLOMBEL. **Infliximab for induction and maintenance therapy for Ulcerative Colitis.** *N Engl J Med* 2005; 353:2462-76

Les auteurs rapportent en fait, dans cette publication, 2 essais sur l'IFX dans la RCH active modérée à sévère. Les patients ont reçu, soit un placebo, soit de l'IFX à la dose de 5 ou 10 mg/kg à S0, S2 et S6 puis toutes les 8 semaines jusqu'à la 22^e semaine dans l'essai ACT2 (RCH) et jusqu'à la 46^e semaine dans l'essai ACT1 (RCH). Dans l'essai ACT-1 à la 8^e semaine, une réponse clinique a été obtenue chez 69,4 % des RCH du groupe IFX 5 mg, chez 61,5 % du groupe IFX 10 mg et 37,2 % du groupe placebo ($p < 0,001$ versus placebo). Une rémission clinique a été obtenue chez respectivement 38,8 %, 32 % et 14,9 % des RCH ($p < 0,001$ et $p = 0,002$ versus placebo). Une cicatrisation endoscopique a été obtenue chez respectivement 62 %, 59 % et 33,9 % ($p < 0,001$). Des résultats similaires étaient observés dans l'essai ACT-2. L'IFX à la dose de 5 et 10 mg/kg toutes les 8 semaines permettait le maintien sans rechute de la réponse et/ou de la rémission jusqu'à 30 semaines (ACT 1 et 2), et jusqu'à 54 semaines (ACT-1) chez un nombre de patients statistiquement supérieur dans les groupes IFX versus le groupe placebo. Dans le sous-groupe de RCH de l'essai ACT 1 qui recevait des corticoïdes à l'inclusion (71 % des RCH), 25,7 % des malades du groupe IFX 5 mg étaient en rémission clinique sans corticoïde à la 54^e semaine vs 16,4 % dans le groupe IFX 10 mg et 8,9 % dans le groupe placebo ($p = 0,006$ et $p = 0,149$). Des résultats similaires ont été observés dans ACT-2. Cette publication montre, de façon indiscutable, l'efficacité de l'IFX à la dose de 5 mg/kg. Il reste maintenant à positionner cette molécule dans la stratégie thérapeutique d'ensemble de la RCH.

ARDIZZONE S., MACONI G., RUSSO A., IMBESI V., COLOMBO E., BIANCHI PORRO G. **Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis.** *Gut* 2006; 55:47-53

L'utilisation des immunosuppresseurs est maintenant bien établie au cours de la maladie de Crohn corticodépendante et corticorésistante. Au cours de la RCH, les différents essais sont critiquables (échantillons de faible taille, suivi insuffisant ...) et les résultats discordants.

S. Ardizzone *et al.* ont réalisé un nouvel essai chez des RCH corticodépendantes. La corticodépendance étant définie par deux échecs de sevrage et la nécessité de maintenir une corticothérapie supérieure ou égale à 10 mg/j pour maintenir la rémission. Tous les

patients recevaient 40 mg de prednisolone associés soit à 3,2 g/j de 5-ASA (Asacol) en 3 prises (0,8, 0,8 et 1,6) soit à 2 mg/kg/j d'azathioprine (AZA). Au bout de 2 semaines, la prednisolone était réduite à 30 mg/j pendant 2 semaines puis à 20 mg/j pendant 4 semaines. Au bout de 8 semaines, la prednisolone était réduite de 5 mg toutes les semaines tant que le patient restait en situation stable. Soixante-douze (72) RCH ont été randomisées : 36 ont reçu de l'AZA, 36 du 5-ASA. Les 2 groupes étaient comparables tant en ce qui concerne les caractéristiques des patients que l'activité clinique et endoscopique. Seule la dose cumulée de corticoïdes reçue par les patients du groupe 5-ASA avant l'entrée dans l'essai était supérieure à celle du groupe AZA (2 362 g vs 1 153 g).

Au terme de 6 mois : en intention de traiter 19/36 RCH (53 %) du groupe AZA étaient en rémission clinique et endoscopique sans corticoïde contre 7/36 (19 %) du groupe 5-ASA ($p = 0,006$ et OR : 4,78), en *per* protocole. 19/33 RCH (58 %) du groupe AZA étaient en rémission clinique et endoscopique contre 7/34 (21 %) du groupe 5-ASA ($p = 0,003$ et OR = 5,26). Quatre (4) RCH du groupe AZA et 3 du groupe 5-ASA ont été colectomisées au cours de l'essai.

En intention de traiter, il n'y a pas de différence dans la diminution de l'index d'activité clinique à 3 et 6 mois. En revanche, l'index endoscopique et le test d'évaluation global s'améliorent significativement dans le groupe AZA à 3 et 6 mois par rapport au groupe 5-ASA. L'absence de différence de l'index d'activité clinique s'explique par le fait que l'absence de prise de corticoïdes n'est pas prise en compte.

Cet essai prouve donc la supériorité de l'AZA par rapport au 5-ASA pour la mise en rémission des RCH corticodépendantes. Toutefois, certains reproches peuvent être faits à cet essai : il ne s'agit pas d'un essai en double aveugle : seul le prescripteur ignorait le traitement pris, la dose de 5-ASA était fixe (3,2 g/j) tandis que la dose d'AZA était adaptée au poids, et la dose de 5-ASA utilisée est certainement un peu faible puisque l'on conseille actuellement des doses parfois supérieures à 4 g/j.

S.B. HANAUER, W.J. SANDBORN, P. RUTGEERTS, R.N. FEDORAC, M. LUKAS, D. MACINTOSH, R. PANACCIONE, D. WOLF AND P. POLLACK. **Human Anti-Tumor Necrosis Factor Monoclonal Antibody (Adalimumab) in Crohn's Disease : the Classic-1 trial.** *Gastroenterology* 2006; 130:323-33

L'adalimumab (ADA) est un anticorps monoclonal anti-TNF totalement immunisé qui est constitué par une immunoglobuline IgG1 et qui s'administre par voie sous-cutanée. Les auteurs ont réalisé une étude randomisée chez 299 MC modérées à sévères n'ayant jamais reçu d'anti-TNF. Ces MC ont reçu, par voie sous-cutanée à S0 et S2, 40 mg et 20 mg d'ADA ou 80 mg et 40 mg d'ADA ou 160 mg et 80 mg d'ADA ou un placebo. Les taux de rémission à S4 dans les groupes recevant l'ADA 40 mg-20 mg, 80 mg-40 mg et 160 mg-80 mg étaient respectivement de 18 % ($p = 0,36$), 24 % ($p = 0,06$) et 36 % ($p = 0,01$) contre 12 % dans le groupe placebo. Les effets secon-

daïres sont survenus de manière comparable dans les 4 groupes de traitement sauf des réactions au site d'injection sous-cutanée qui étaient plus fréquentes dans les groupes recevant l'ADA. Cet essai montre donc que l'ADA est supérieur à un placebo pour induire une rémission chez des patients atteints de poussée de MC modérée à sévère, et qui n'ont pas reçu antérieurement de traitement par anti-TNF. La dose d'induction la plus adaptée semble être de 160 mg à S0, et 80 mg à S2.

BROOKLYN T.N., DUNNILL G.S., SHETY A., BOWDEN J.J., WILLIAMS J.D.L., GRIFFITHS E.M., FORBES A.E.M., GREENWOOD R., PROBERT C.S. **Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double-blind placebo-controlled trial.** *Gut* 2006; 55:505-9

T.N. Brooklyn *et al.* rapportent le premier essai randomisé en double aveugle de traitement du *pyoderma gangrenosum* (PG) par IFX. Ils ont inclus 30 PG dont 18 chez des MICI (6 RCH, 12 MC). Les patients ont reçu à S0 5 mg/kg d'infliximab (IFX) ou un placebo. À S2, 46 % des PG du groupe IFX étaient améliorés (*vs* 17 % dans le groupe placebo). À S2, tous les patients ont reçu, en ouvert, 5 mg/kg d'IFX. À S4 et S6, 21 % des PG étaient en rémission, 31 % n'avaient aucune réponse clinique. Il n'y avait pas de différence entre les PG avec ou sans MICI, mais la réponse était moins bonne en cas de localisation périnéale ou de RCH, et dans les PG évoluant depuis plus de 3 mois. Les auteurs envisagent un effet supérieur possible avec un traitement d'attaque plus important (5 mg/kg à S0, S2 et S6) éventuellement suivi d'un traitement d'entretien (IFX toutes les 8 semaines) comme l'avaient fait, dans leur essai ouvert, M. Regueiro *et al.* publié dans l'*American Journal of Gastroenterology* en 2003.

M. LÉMANN, J.Y. MARY, B. DUCLOS, M. VEYRAC, J.L. DUPAS, J.C. DELCHIER, D. LAHARIE, J. MOREAU, G. CADIOT, L. PICON, A. BOUREILLE, I. SOBAHNI, J.F. COLOMBEL. **Infliximab Plus Azathioprine for Steroid-Dependent Crohn's Disease Patients: A randomized Placebo-Controlled Trial.** *Gastroenterology* 2006; 130:1054-61

Les auteurs ont évalué l'utilité d'un traitement d'attaque par IFX en association avec de l'AZA ou du 6-MP chez les 113 MC corticodépendantes (dont 55 recevaient depuis 6 mois de l'AZA à dose stable sans effet). Tous les patients ont reçu, soit de l'IFX, soit un placebo à S0, S2 et S6. À 24 semaines, en intention de traiter, 57 % des MC sous IFX étaient en rémission sans corticoïdes contre 29 % des MC ayant reçu le placebo. Les résultats étaient comparables que les patients aient reçu au préalable de l'AZA ou non. Il est intéressant de noter que chez les MC ayant reçu au préalable de l'AZA 6/MP, seuls 27 % des patients ayant reçu du Rémicade étaient encore en rémission sans corticoïdes à la semaine 52 contre 52 % des patients naïfs d'AZA 6/MP. Ainsi, l'association d'un traitement par 3 injections de Rémicade à S0, S2 et S6 et d'AZA/6-MP est plus efficace qu'un traitement par AZA/6-MP seul chez les patients atteints de MC corticodépendantes pour obtenir à 6 mois une rémission associée à un sevrage en corticoïdes.

HANAUER S.B., SANDBORN W.J., RUTGEERTS P., FEDORAK R.N., LUKAS M., MACINTOSH D., PANACCIONE R., WOLF D., POLLACK P. **Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (Adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial.** *Gastroenterology* 2006; 130:323-33

L'adalimumab (ADA), anticorps monoclonal anti-TNF totalement immunisé administrable par voie sous-cutanée, a été testé dans un essai randomisé en double aveugle, contrôlé contre placebo chez 299 malades atteints de MC modérée à sévère en poussée, n'ayant jamais reçu de traitement anti-TNF. Les patients ont reçu à S0 et S2, soit 40 mg et 20 mg d'ADA, soit 80 mg et 40 mg d'ADA, soit 160 et 80 mg d'ADA, soit un placebo. Les taux de rémission à S4 dans le groupe recevant l'ADA 40 mg/20 mg, 80 mg/40 mg et 160 mg/80 mg étaient respectivement de 18 %, 24 % et 36 % *vs* 12 % dans le groupe placebo. Mises à part des réactions au site d'injection sous-cutanée pour les patients sous ADA, aucun autre effet significatif n'a été observé. Ainsi, l'ADA permet d'obtenir une rémission chez les MC modérée à sévère n'ayant jamais reçu d'anti-TNF. Cet effet est plus efficace avec injection initiale de 160 mg à la semaine 0 suivie d'une injection à 80 mg à S2.

RUTGEERTS P., DIAMOND R.H., MOHAN BALA M., OLSON A., LICHTENSTEIN G.R., BAO W., PATEL K., WOLF D.C., SAFDI M., COLOMBEL J.F., LASHNER B., HANAUER S.B. **Scheduled maintenance treatment with infliximab is superior to episodic treatment for the healing of mucosal ulceration associated with Crohn's disease.** *Gastrointest Endosc* 2006; 63:433-42

Les auteurs ont recensé toutes les MC ayant participé à l'essai ACCENT 1 qui avaient subi une iléocoloscopie à S0, S10 et S54 afin d'évaluer, à l'aide du score endoscopique CDEIS, la proportion de patients qui avaient une cicatrisation endoscopique à S54 ou à S10 et S54.

Une cicatrisation endoscopique à S10 a été observée significativement plus fréquemment chez les répondants à S2 qui avaient reçu 3 doses d'infliximab (IFX) que chez ceux qui n'en avaient reçu qu'une (31 % *vs* 0 %, $p = 0,010$). Chez les répondants à l'IFX à S2, par rapport aux MC ayant reçu un traitement épisodique par IFX, un nombre plus élevé de MC ayant bénéficié d'un traitement d'entretien par une injection d'IFX toutes les 8 semaines, avait une cicatrisation endoscopique à S54 (50 % *vs* 7 % ; $p = 0,007$). Globalement, chez les MC sous traitement d'entretien par rapport aux MC ayant reçu un traitement épisodique, une amélioration plus importante du CDEIS a été observée à S10 et à S54. Toutefois, aucune corrélation n'a été observée entre la rémission clinique et la cicatrisation endoscopique, mais la cicatrisation endoscopique s'accompagnait d'un plus faible nombre d'hospitalisations.

JACOBSTEIN D.A., MAMULA P., MARKOWITZ J.E., LEONARD M., BALDASSANO R.N. **Predictors of immunomodulator use as early therapy in pediatric Crohn's Disease.** *J Clin Gastroenterol* 2006; 40:145-8

Les auteurs ont tenté d'identifier, chez les enfants porteurs de maladie de Crohn, au moment du diagnostic, des facteurs prédictifs de gravité nécessitant une immunosuppression.

Au cours d'une étude prospective, les auteurs ont colligé toutes les informations au moment du diagnostic, 6 mois et 12 mois plus tard. Ainsi, 57 MC ont été étudiées. Durant la première année du diagnostic, 34/57 (59,6 %) ont nécessité un traitement immunosuppresseur. Au moment du diagnostic, l'albuminémie moyenne (33,5 g *vs* 37 g) et l'hématocrite (33,3 % *vs* 35,9 %) étaient significativement plus basses, et la vitesse de sédimentation (32 *vs* 12) était significativement plus augmentée chez les patients qui ont nécessité des immunosuppresseurs. En revanche, le score d'activité pédiatrique (PCDAI) et les données cliniques n'étaient pas différents au moment du diagnostic entre les patients qui auront besoin et ceux qui n'auront pas besoin d'immunosuppresseurs.

OGATA H., MATSUI T., NAKAMURA M., IIDA M., TAKAZOE M., SUZUKI Y., HIBI T. **A randomised, dose-finding study of oral tacrolimus (FK506) therapy in refractory ulcerative colitis.** *Gut* 2006; 55:1255-62

La cyclosporine s'est avérée efficace dans le traitement des RCH sévères permettant, dans un nombre non négligeable de cas, d'éviter la colectomie en urgence. En revanche, le bénéfice du tacrolimus par voie orale est mal apprécié, et repose sur des études non contrôlées.

Les auteurs japonais ont réalisé une étude randomisée chez des patients ayant des RCH sévères cortico-résistantes chez 60 patients. Quarante (40) patients ont reçu une dose initiale de 0,05 mg/kg de FK506, 20 un placebo. La dose de FK506 a ensuite été adaptée afin que la concentration plasmatique soit comprise entre 10 et 15 ng/ml chez 19 patients (groupe HT), et entre 5 et 10 ng/ml chez 21 patients (groupe LT). L'efficacité a été évaluée sur l'index d'activité (DAI).

Une amélioration de DAI a été observée chez 68,4 % des RCH du groupe HT *versus* 10 % du groupe placebo. Dans le groupe LT, une rémission clinique a été obtenue chez 20 % des patients et une cicatrisation endoscopique chez 78,9 %. Chez les 58 patients qui ont poursuivi le traitement pendant 10 semaines, la dose médiane de corticoïdes a été réduite de 19,7 mg/j à 7,8 mg/j. Les effets secondaires ont été plus fréquents dans le groupe FK506 avec essentiellement des tremblements des extrémités.

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).

DIPLÔME 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

a-cortot@chru-Lille.fr jacques.cosnes@sat.ap-hop-paris.fr gtucat@club-internet.fr

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 6 novembre 2006 au 9 juin 2007

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

Objectifs de l'enseignement

- Connaître les MICI et leurs manifestations systémiques
- Acquérir des méthodes diagnostiques et utilisation des examens complémentaires
- Connaître le choix et les stratégies thérapeutiques dans les MICI

Contenu de l'enseignement

- Bases physiopathologiques des MICI
- Description des MICI et manifestations extradiigestives
- Stratégies thérapeutiques
- Cas cliniques interactifs
- Forum interactif : questions à l'enseignant

Conditions d'inscription

- Les médecins français ou étrangers
- Les étudiants inscrits en DES
- Les étudiants résidents

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, durant cette période, poser toutes les questions qu'ils souhaitent sur le thème du cours.
- 1 semaine de révision des cours est prévue par trimestre, l'ensemble des cours est remis en ligne 15 jours avant l'examen pour révision.

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 : durée : 1 h : 30 QCM et une question rédactionnelle courte (60 % de la note finale : avec note éliminatoire si < 8/20)

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

Épidémiologie des MICI	A. Cortot
Génétique des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin	J.P. Huot
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	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	M. Boudiaf
Lésions anopérinéales au cours de la maladie de Crohn : prise en charge diagnostique et thérapeutique	J.F. Contou
Manifestations hépatobiliaires et pancréatiques associées aux MICI	O. Chazouillères
Manifestations extradiigestives des MICI	G. Tucac
Déminéralisation osseuse & MICI	V. Abitbol
Maladies inflammatoires de l'intestin et procréation	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
Indications, effets indésirables des anti-TNF et mesures préventives	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	I. Jaisson-Hot
Les articles de l'année sur les MICI	A. Cortot, J. Cosnes, G. Tucac