

MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN

Septembre 2007

0.4

digest

l'actualité des MICI

> SUPPLÉMENT À LA LETTRE DU CREGG

Éditorial

L'année à venir, si elle ne va pas révolutionner le traitement de la maladie de Crohn, va, en revanche, modifier largement sa prise en charge. En effet, la commercialisation d'anti-TNF administrables par voie sous-cutanée facilitera leur prescription et améliorera la qualité de vie de nos patients. Il convient toutefois que nous restions prudents : ces produits sont des anti-TNF. Ils en ont, certes, l'efficacité spectaculaire mais ils en ont également les mêmes contre-indications, les mêmes effets secondaires (infections, réactions d'hypersensibilité, troubles hématologiques, parfois troubles cardiovasculaires et doutes sur la survenue de cancer et de lymphome...). C'est dire que la prescription de ces nouvelles biothérapies devra impérativement respecter les règles établies par l'AFSSAPS concernant le bon usage des médicaments. Il n'est pas envisageable de les prescrire en première intention. Ils ne doivent être envisagés qu'en cas d'inefficacité des thérapeutiques classiques même si des articles évoquent que, chez certains patients, la prescription précoce d'anti-TNF pourrait modifier l'histoire naturelle de la maladie de Crohn. La mise en route d'un traitement par anti-TNF de première intention ne pourra se concevoir que dans le cadre d'essais thérapeutiques. La décision de la mise en route d'un tel traitement impose non seulement une information mais également une éducation du patient, de son médecin traitant portant à la fois sur l'intérêt mais surtout sur les précautions à prendre en certaines circonstances (soins dentaires, intervention chirurgicale). Cette une tâche supplémentaire qui incombera au gastroentérologue. Il n'est toutefois pas question de dramatiser. Nos rhumatologues utilisent depuis de nombreux mois ces thérapeutiques, et ont parfaitement réussi à gérer les problèmes. Il existe toutefois une différence notable : nos patients sont plus jeunes, peut-être moins dociles, plus difficiles à mettre en garde sur les précautions indispensables avec l'usage des anti-TNF. La Commission MICI du CREGG fera le maximum pour faciliter l'information de chacun, participera à la rédaction de fascicules qui pourront être remis au patient par son gastroentérologue afin d'améliorer l'information.

L'année à venir devrait également permettre de préciser l'intérêt exact des techniques de coloration

virtuelles (NBI et FICE) en pratique quotidienne dans le dépistage de la dysplasie au cours des RCH. Contrairement à ce qui est observé pour les polypes rectocoliques et peut-être l'œsophage de Barrett, la plupart des études réalisées actuellement au cours des MICI ne sont pas convaincantes et portent souvent sur des séries venant des mêmes centres, réalisées par des gastroentérologues hyper spécialisés dans ces techniques et dont la reproductibilité n'est pas évidente. Nous espérons une réponse rapide à nos interrogations.

Le CREGG sera partenaire de la 2^e Journée Nationale MICI organisée par l'AFA le 29 septembre. C'est avec enthousiasme que la Commission MICI a accepté de s'associer à cette manifestation organisée par l'AFA dont Philippe FALLOURD, membre de notre Commission, est un membre actif du Conseil d'Administration. Il paraît, en effet, indispensable que l'ensemble des gastroentérologues hospitaliers mais aussi libéraux participent à l'information des patients, essaient de répondre au mieux aux questions que nos patients se posent quotidiennement sur leur maladie, ses risques évolutifs et les diverses possibilités thérapeutiques.

La Commission MICI du CREGG poursuit son travail d'information également auprès de l'ensemble des gastroentérologues. Ceci est possible grâce à l'aide de ses partenaires habituels de l'Industrie pharmaceutique (Abbott, AstraZeneca, Ferring, Norgine, UCB).

Dans ce nouveau numéro de *Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin digest*, vous trouverez un bref résumé de certains des multiples articles parus ces douze derniers mois dans la littérature internationale. La sélection est bien évidemment très subjective. Elle est faite essentiellement sur des articles pouvant avoir des conséquences sur notre pratique quotidienne. Pour ceux qui ne reçoivent pas régulièrement la Lettre MICI, vous trouverez 4 analyses commentées publiées ces derniers mois.

L'ensemble de la Commission espère que cette publication vous sera utile.

G. TUCAT (Paris)
Président de la Commission MICI

Sommaire

Analyses Commentées publiées dans la Lettre MICI

- Vers une prise en charge endoscopique de la dysplasie plane au cours des MICI
- Impact des MICI sur le pronostic obstétrical des grossesses menées à terme
- Dépistage de la dysplasie au cours des MICI : nouvelle technique
- L'appendicectomie influe-t-elle sur la survenue d'une maladie de Crohn ?

Les MICI dans les différents congrès

- Les Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales (MICI) à l'UEGW 2006
- Les Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales (MICI) aux Journées Francophones 2007
- Les Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales (MICI) à l'AGA 2007

Les résumés des références MICI essentielles des 12 derniers mois

Analyses Commentées publiées dans la Lettre MICI

VERS UNE PRISE EN CHARGE ENDOSCOPIQUE DE LA DYSPLASIE PLANE AU COURS DES MICI

La RCH augmente le risque d'oncogenèse colique en passant en général par le stade DALM (dysplasia-associated lesion mass). Des études récentes avaient montré que la prise en charge de lésions polypoïdes non associées à la présence de dysplasies adjacentes pouvait être endoscopique. Le risque de cancer était de 4 % à 7 ans. En revanche, aucune donnée n'était rapportée sur la prise en charge des lésions planes (classification de Paris 0-II) par voie endoscopique au cours de la RCH.

DP Hurlstone *et al.* [1] ont inclus, de manière prospective, 736 patients porteurs de RCH de plus de 8 ans, non inflammatoires et nécessitant une surveillance endoscopique. Tous ces patients ont eu une

coloscopie totale avec des biopsies étagées aux 4 quadrants tous les 10 cm et une chromoendoscopie par indigo carmin. Une magnification (100* la résolution normale) était utilisée, de plus, afin de classer les lésions selon la classification de Kudo. Une exérèse monobloc de ces lésions était ensuite pratiquée en dehors de lésions Kudo V, de présomption de dysplasie de voisinage après magnification, et de décollement asymétrique avant la mucosectomie. Un suivi endoscopique régulier était systématique. Les résultats (nombre et type de lésions) et le suivi évolutif après exérèse étaient comparés à ceux d'une population témoin (patients à risque moyen ou élevé de CCR).

Deux cent quatre (204) lésions ont été retrouvées chez 169 RCH (82 % lors de la première endoscopie) : 170 lésions sans dysplasie adjacente (ALM) (avec 61 % de lésions de type 0-II), 18 DALM et 14 cancers. Une exérèse des ALM a été pratiquée avec succès dans 96 % des cas. Une seule complication hémorragique était rapportée. L'anatomopathologie confirmait l'exérèse complète dans tous les cas. Le taux de récurrence après un suivi médian de 4 ans était de 2,4 % pour les lésions 0-II et de 2 % pour les lésions 0-I.

Ce travail montre l'intérêt et la possibilité de gérer les lésions planes sans dysplasie adjacente par voie endoscopique au cours de la RCH avec aucune différence dans le suivi entre le groupe RCH et témoin (aucune augmentation du risque de nouvelles lésions ou cancer). Seul, le taux initial de lésions 0-II était significativement plus élevé dans le groupe RCH

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), Patrick FAURE (Toulouse), Michel GOMPEL (Montélimar), Hani HOBALLAH (Marseille), Franck IGLIKI (Clichy), Patrick LÉVY (Strasbourg), Bernard LJUNGGREN (Nice), Marie-Pierre PINGANAUD (Marseille), Jean ROGER (Armentières), Luc VANDROMME (Reims)

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

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

Dépôt légal n° 67831 - septembre 2007



ALN
éditions

ISBN : 978-2-914703-80-2
EAN : 9782914703802
ISSN : 1952-8442

ALN ÉDITIONS 127, RUE SAINT-DIZIER 54000 NANCY

($p < 0,001$). Les techniques de surveillance proposées permettent d'approcher au mieux la réalité : coloration vitale et magnification, marquage des sites d'exérèse opposant l'apparition des récidives ou de lésions métachrones. Ces résultats très favorables pour l'exérèse endoscopique des lésions planes 0-II au cours des RCH pourront sans doute faire changer nos attitudes thérapeutiques, actuellement chirurgicales. Malgré tout, des remarques s'imposent. La faisabilité de ces techniques n'est pas encore possible partout et, seuls, des centres d'expertise (et encore !!) pourront les proposer avec un temps d'examen sûrement très long. L'augmentation significative des lésions 0-II rapportées au cours de la RCH est plutôt liée à la technique (panchromoscopie pour les RCH et simplement ciblée pour les témoins). Malgré la technique de surveillance proposée, 59 patients avaient des lésions sur les biopsies systématiques ! Ceci montre les limites de la magnification endoscopique dans le dépistage (un plus pour l'endoscopie confocale ?). En revanche, le très faible taux de récurrence est, sans aucun doute, lié à l'utilisation de la magnification post-résection pour affirmer si celle-ci était complète. La prise en charge endoscopique des lésions planes sans dysplasie adjacente est possible, voire souhaitable, au cours des RCH. Malgré tout, une expertise technique tant matérielle qu'humaine est indispensable.

Xavier ROBLIN

[1] Hurlstone DP *et al. Gut* 2007 ; 56 : 838-46.

IMPACT DES MICI SUR LE PRONOSTIC OBSTÉTRICAL DES GROSSESSES MENÉES À TERME

Julie Cornish *et al.* (Londres) ont retenu, dans leur étude [1] publiée dans *GUT*, 12 publications (dont 11 études rétrospectives cas/témoin) sur le pronostic obstétrical au cours des MICI. La méta-analyse porte ainsi sur environ 4 000 femmes atteintes de MICI [2/3 maladie de Crohn (MC), 1/3 RCH] et quelque 300 000 témoins appariés. Globalement, le risque de prématurité (8 études exploitables), définie par une naissance avant 37 semaines d'aménorrhée, est multiplié par 1,9 de façon significative (IC 95 % : 1,5-2,3), sans différence entre MC et RCH. Le risque d'hypotrophie fœtale (3 études exploitables seulement), définie par un poids de naissance < 2 500 g, est multiplié aussi significativement par 2, mais seulement dans la MC. Le sur-risque de césarienne de 1,5 (1,3-1,8) est aussi restreint à la MC. Il n'y a pas de sur-risque apparent d'enfants mort-nés. En ce qui concerne les malformations fœtales (4 études exploitables seulement), les auteurs ne mettent pas en évidence de sur-risque dans l'analyse globale et dans l'analyse restreinte aux études les meilleures qualitativement, mais font état d'un risque multiplié par 2,4 dans les études postérieures à 2 000 et portant sur plus de 100 patients. La conclusion générale des auteurs est que les femmes atteintes de MICI abordant une grossesse doivent être considérées « à risque ».

Une fois de plus, le lecteur risque d'être victime du leurre de « toute-puissance scientifique » des méta-analyses qui tendent à avoir force de loi dans nos esprits. Ceci est pervers lorsque les méta-analyses sont médiocres et tirent des conclusions hasardeuses du fait, entre autres, de données manquantes. Le sur-risque de prématurité « bénigne » au cours des MICI est largement établi depuis le début des années 1990 (Baird DD *et al. Gastroenterology* 1990; 99: 987-94). Tout le problème est de savoir dans quelle mesure l'excès de risque est dû au fait que nos patientes entament une grossesse alors que l'activité de leur MICI n'est pas bien contrôlée par le traitement médical, ce que nous devons leur conseiller formellement [risque aussi de fausse-couche (non abordé dans la méta-analyse) et d'exacerbation de la MICI, cf. Couve S *et al. Gastroenterol Clin Biol* 2003; 27: 618-26]. L'activité des MICI n'étant pas prise en compte dans les études sources cas/témoin, la méta-analyse ne peut pas répondre à cette seule vraie bonne question. Pour le reste, l'excès modéré de césariennes au cours de la MC seulement (avec ses lésions anopérinéales) est une lapalissade. La conclusion sur l'excès de malformations est irrecevable car les données sont radicalement opposées selon la figure libre choisie (toutes les études *vs* les meilleures *vs* les plus récentes *vs* celles avec beaucoup de malades...) dans cette méta-analyse indigeste qui compte 7 tableaux et figures et 73 tests statistiques. La conclusion finale des grossesses sur MICI « globalement à risque » est, elle aussi, très contestable. Compte tenu des données factuelles et conceptuelles accumulées à ce jour, il est plausible qu'une étude prospective montre que les grossesses développées en période de contrôle de la MICI chez des femmes supplémentées en micronutriments si besoin (folates ++), aient un pronostic obstétrical (incluant, bien sûr, les malformations) strictement identique à celui de la population générale.

Laurent BEAUGERIE

[1] Cornish JA, Tan EKW, Teare J, Teoh TJ, Rai R, Clark SK, Tekkis PP. A meta-analysis on the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy. *Gut* 2007 ; 56: 830-7.

DÉPISTAGE DE LA DYSPLASIE AU COURS DES MICI : NOUVELLE TECHNIQUE

Les patients atteints de RCH ont un risque élevé de cancer colorectal, et la présence d'une dysplasie est un élément prédictif de survenue d'un cancer. La détection de la dysplasie est difficile et, en endoscopie, les zones dysplasiques apparaissent dans 95 % des cas sur une muqueuse macroscopiquement plane, ou sous forme de petites lésions surélevées dont la mise en évidence est facilitée par l'utilisation de colorants, bleu de méthylène ou indigo-carmin [1,2]. Cependant, près de la moitié des lésions mises en évidence par la chromoendoscopie (CE) ne correspondent pas à de la dysplasie, ce qui justifie le développement de méthodes plus précises.

L'endomicroscopie confocale (EMCF) consiste à intégrer, à l'extrémité distale d'un endoscope, un microscope miniaturisé qui permet d'obtenir, avec une haute résolution (0,75 micron), une vision histologique de la muqueuse colique [3]. Cependant, compte tenu de l'aspect laborieux de l'analyse microscopique du côlon, il est nécessaire de cibler les zones à examiner, ce qui peut être effectué par CE.

Kiesslich R. *et al.* ont évalué la valeur de la combinaison CE-EMCF pour le diagnostic de néoplasie intra-épithéliale (NIE) dans un essai contrôlé randomisé [4]. Cent soixante et un (161) patients atteints de RCH évoluant depuis plus de 8 ans, inactive (score CAI \leq 8), ont été randomisés selon un ratio 1/1 et ont eu une coloscopie conventionnelle (CC) ou une CE au bleu de méthylène associée à l'EMCF. Cent cinquante-trois patients ont complété le protocole (groupe CE-EMCF n = 80 ; groupe CC n = 73). Les caractéristiques n'étaient pas différentes entre les groupes. Dans le groupe CC, des biopsies systématiques et ciblées étaient réalisées ; dans le groupe CE-EMCF (n = 80), les lésions circonscrites (plates, déprimées ou polypoïdes) étaient classées selon un score spécifique, et biopsiées.

La CE-EMCF permettait de détecter 4,75 fois plus de lésions néoplasiques que la CC (p = 0,005), et nécessitait moins de 50 % de biopsies (p = 0,008). Parmi les 134 lésions circonscrites identifiées, la CE-EMCF permettait de prédire la présence d'une NIE avec une sensibilité de 95 %, une spécificité de 98 %, et une valeur prédictive négative de 99 %. Vingt-trois lésions néoplasiques étaient détectées chez 15 patients ; elles correspondaient toutes à des NIE (15 de bas grade et 8 de haut grade). Le nombre global de NIE était supérieur dans le groupe CE-EMCF (n = 19) par rapport au groupe CC (n = 4) (p = 0,05). De même, les NIE en muqueuse plane étaient plus fréquentes dans ce groupe (n = 16 *vs* 2) (p = 0,002). Cependant, le nombre de patients atteints de NIE, bien que supérieur dans le groupe CE-EMCF (n = 11), n'était pas statistiquement différent du groupe CC (n = 4) (p = 0,09). La durée moyenne de l'examen dans le groupe CE-EMCF était de 42 minutes (extrême 29-64) *versus* 31 minutes (18-48) dans le groupe CC (p = 0,2).

La CE-EMCF est donc capable de diagnostiquer *in vivo* les NIE chez les patients atteints de RCH, avec une rentabilité près de 5 fois supérieure à la CC sans allongement significatif de la durée de l'examen. Les techniques alternatives, telles l'endoscopie avec magnification, le Narrow Band Imaging (NBI) ou le système FICE, sont intéressantes mais limitées à la surface muqueuse. Cependant, il est vraisemblable que le coût de l'appareil, et la nécessité d'un nouvel apprentissage transformant l'endoscopiste en anatomopathologiste limiteront, de fait, le développement de cette technique.

Yoram BOUHNİK

L'APPENDICECTOMIE INFLUE-T-ELLE SUR LA SURVENUE D'UNE MALADIE DE CROHN ?

L'appendicectomie (A⁻), réalisée avant l'âge de 20 ans pour une appendicite ou une adénolymphite mésentérique, est protectrice de la rectocolite hémorragique [1]. Si certaines études ont montré que l'appendicectomie (A⁻) était un facteur de risque de développer une maladie de Crohn (MC) [2], pour d'autres, elle était protectrice [3] ou indifférente [4]. Une des explications plausibles est que l'A⁻ soit le témoin d'une incertitude diagnostique de la MC du fait de la topographie douloureuse fréquente de la MC dans cette région, le diagnostic de MC étant réalisé à distance de l'A⁻. Pour clarifier la relation A⁻-MC, Kaplan *et al.* [5] ont suivi le devenir d'une population de cohorte en Suède et au Danemark jusqu'à 41 ans après A⁻. Ils ont également regardé si le risque de MC était altéré par la cause du geste opératoire, le délai entre l'A⁻ et la MC, l'étendue de la MC, l'âge auquel était réalisé l'A⁻. La cohorte incluait 709 353 sujets avec A⁻ (443 761 en Suède entre 1964 et 2004 ; 265 592 au Danemark entre 1977 et 2004). La période moyenne de suivi était de 15,6 ans. L'âge médian de l'A⁻ était de 26 ans, plus fréquente chez la femme (56 %). Les 2/3 des A⁻ étaient sur appendicite, adénolymphite mésentérique ; le 1/3 restant concernait un appendice normal en peropératoire. Pendant le suivi, un total de 1 655 MC a été observé (1 070 cas en Suède ; 585 cas au Danemark). Le ratio d'incidence standardisé (RIS) de développer une MC dans les hôpitaux suédois et danois était de 1,59 (IC 95 % : 1,45-1,59). Les enfants avec A⁻ avant l'âge de 10 ans n'étaient pas à risque élevé de MC alors que c'était le cas au-delà de 10 ans. Le risque de MC était significativement augmenté quelle que soit la cause sous-jacente d'A⁻. Cependant, le risque était très augmenté en cas de perforation appendiculaire et chez les sujets avec appendice non-inflammatoire en comparaison aux patients avec appendicite non perforée. Le risque le plus élevé de MC survenait dans les 6 mois après A⁻ (risque \times 3). Le RIS diminuait rapidement après pour atteindre un niveau basal après 5-10 ans pour la MC dans son ensemble, dans sa localisation iléale, colique, ou iléocolique. Le risque de MC colique n'était significativement élevé que dans les cinq premières années après A⁻. L'analyse montrait que les sujets avec appendicite perforée, non perforée, et l'adénolymphite mésentérique étaient à risque élevé de MC seulement dans les 5 ans suivant l'A⁻. Cependant, quand les patients avec étiologie inflammatoire étaient combinés, le risque de développer une MC était significatif jusqu'à 10 ans après A⁻. Les sujets avec appendice non-inflammatoire restaient avec un risque significatif de MC jusqu'à 20 ans. Le contrôle du facteur tabagisme ne changeait pas les estimations de risque relatif.

Cette étude a étendu la période de suivi de 2 études de cohorte publiées précédemment en Suède et au Danemark [2,6] permettant de détecter 3 fois plus de MC chez des sujets après A⁻. Le risque élevé de développer une MC iléale dans les 6 mois suivant l'A⁻ et l'absence d'augmentation du risque de MC dans la

- [1] Kiesslich R *et al.* *Gastroenterology* 2003 ; 124 : 880-8.
- [2] Rutter MD *et al.* *Gut* 2004 ; 53 : 256-60.
- [3] Kiesslich R *et al.* *Gastroenterology* 2004 ; 127 : 706-13.
- [4] Kiesslich R *et al.* *Gastroenterology* 2007 ; 132 : 874-82.

plupart des sous-groupes dans les 5 ans suivant l'A⁻ suggèrent la présence d'un biais diagnostique qui explique l'augmentation du risque de MC observé après A⁻. Si l'A⁻ était un facteur de risque de développer une MC, son effet devrait persister pour une période de temps prolongée. Par ailleurs, les MC iléales se présentent fréquemment avec un tableau douloureux de la fosse iliaque droite qui mime l'appendicite.

Bruno BONAZ

- [1] Andersson RE *et al. N Engl J Med* 2001 ; 344 : 808-14.
- [2] Andersson RE *et al. Gastroenterology* 2003 ; 124 : 40-6.
- [3] Radford-Smith GL *et al. Gut* 2002 ; 51 : 808-13.
- [4] Reif S *et al. Am J Gastroenterol* 2001 ; 96 : 829-32.
- [5] Kaplan GG *et al. Gut* 2007 on line doi:10.1136/gut.2007.121467.
- [6] Frisch M *et al. Surgery* 2001 ; 130 : 36-43.

Les MICI dans les différents congrès

Pour chacun des différents congrès, des résumés détaillés ont été publiés sur le site du CREGG (www.cregg.org). Il nous a paru inutile de les reprendre dans leur intégralité puisqu'ils restent consultables en ligne. En revanche, pour chacun des principaux congrès, nous avons essayé d'extraire les éléments essentiels.

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

Le point fort de cette 14^e édition de l'UEGW qui s'est tenue du 20 au 25 octobre à Berlin a été, sans conteste, le consensus européen sur la prise en charge de la RCH établi par le groupe ECCO qui regroupe l'ensemble des spécialistes européens des MICI.

Les guidelines européens sur la prise en charge de la RCH

Ce consensus qui fera l'objet, dans quelques mois, d'un supplément de *GUT* est très proche des recommandations françaises publiées en 2004. Les points importants à souligner :

1) L'extension de la maladie dicte les modalités thérapeutiques et la voie d'administration d'où l'importance de sa détermination. Il est préconisé d'utiliser la classification endoscopique de Montréal qui distingue :

- les rectites (ne dépassant pas la charnière recto-sigmoïdienne) ;
- les colites gauches jusqu'à l'angle gauche ;
- et les colites étendues.

Le groupe n'a pu définir, de façon unanime, la notion de rémission. Il a été convenu qu'il s'agissait d'une association de paramètres cliniques (moins de 3 selles quotidiennes sans sang) et une muqueuse normale en endoscopie. La prise en charge n'est pas modifiée par l'âge du début de la maladie, en revanche, elle l'est en cas de cholangite sclérosante associée.

2) En ce qui concerne la thérapeutique des RCH :

- Dans les formes actives, les 5 aminosalicylates ont une place primordiale.
 - la voie d'administration est fonction de l'extension de la maladie mais l'utilisation de 5-ASA en

topiques est préconisée de façon isolée dans les formes rectales (en association avec la voie orale en cas d'absence de réponse), dans les colites gauches et étendues en association avec la voie orale. Dans ces 2 dernières localisations, il est mentionné que les 5-ASA par voie orale seule ne permettent la rémission que dans une minorité de cas ;

- les corticoïdes sont indiqués en l'absence d'efficacité rapide des 5-ASA ou d'emblée en cas de rechute au cours d'un traitement d'entretien bien conduit.
- En cas de colite étendue sévère, l'hospitalisation est nécessaire pour mise en route d'un traitement intensif.
 - le diagnostic de colite sévère est défini par les critères de Truelove et Witt, et justifie un traitement par corticoïdes par voie veineuse (par exemple : méthylprednisolone 60 mg ou hydrocortisone 400 mg/j) ;
 - une monothérapie par ciclosporine peut être envisagée en cas d'intolérance aux corticoïdes ;
 - une prise en charge conjointe par le gastroentérologue et le chirurgien est préférable ;
 - la réponse aux corticoïdes est évaluée au 3^e jour, et un geste chirurgical peut être envisagé à cette échéance ou éventuellement plus tôt ;
 - un traitement de seconde ligne par ciclosporine ou tacrolimus peut être approprié. En l'absence d'amélioration au 7^e jour, une colectomie s'impose ;
 - un traitement de 3^e ligne ne peut être envisagé que dans un centre spécialisé.
- En cas de rechute, il convient de reprendre le traitement qui avait été efficace lors de la précédente poussée.
- En cas de forme corticorésistante, l'azathioprine ou le 6-mercaptopurine doit être prescrit. On peut également proposer un geste chirurgical, discuter l'infliximab.

En cas d'intolérance ou de résistance aux thiopurines, l'infliximab ou la chirurgie doivent être envisagés.

3) **Le traitement d'entretien est indiqué chez tous les patients.** Un traitement intermittent est toutefois envisageable chez quelques patients ayant une atteinte limitée.

- Le traitement d'entretien n'est débuté que lorsque la rémission est obtenue, l'endoscopie est utile pour la confirmer et pour ajuster le traitement.
- Les 5-ASA par voie orale constituent le traitement de première ligne. L'utilisation de 5-ASA en topique est une alternative en cas de rectite ou de colite gauche.
- La dose minimum efficace de 5-ASA par voie orale est de 1,2 à 1,5 g/j, pour les topiques locaux de 3 g/semaine.
- Un traitement d'entretien par azathioprine ou 6-mercaptopurine est recommandé chez les patients mis en rémission par ciclosporine ou tacrolimus, en cas de récurrence ou d'intolérance au 5-ASA, en cas de corticodépendance.
- En cas de mise en rémission par infliximab, un traitement d'entretien par infliximab est recommandé ; toutefois, si le patient n'a jamais reçu d'azathioprine, un traitement d'entretien par azathioprine peut être discuté.
- Il est à noter qu'il est mentionné qu'un traitement probiotique par E Coli Nissle peut être une alternative à l'ASA.

4) **En ce qui concerne la chirurgie :**

- On insiste, chez les femmes avant la ménopause, sur la nécessité de discuter d'une anastomose iléo-rectale compte tenu des risques d'infertilité en cas d'anastomose iléoanale (AIA).
- De façon identique, les patients opérés pour colite indéterminée doivent être informés des risques de complications en cas d'AIA.
- Il n'y a pas de données suffisantes pour établir une recommandation sur la surveillance des réservoirs.

5) **Le risque de cancer sur MICI semble surestimé.** Toutefois, actuellement, il n'est pas conseillé de réduire le rythme des endoscopies de dépistage de dysplasie.

- La recherche d'une dysplasie doit être systématique :
 - après 7 à 8 ans d'évolution d'une colite étendue ;
 - 10 ans d'évolution d'une colite gauche ;
 - et n'est pas nécessaire en cas de rectite.
- Elle doit être réalisée tous les 2 ans jusqu'à 20 ans d'évolution puis ensuite tous les ans.
- Les biopsies doivent être réalisées suivant le protocole classique (une dans chaque quadrant tous les 10 cm).
- En cas de dysplasie, une relecture doit être réalisée dans un autre laboratoire d'anatomopathologie.
 - en cas de dysplasie de haut grade la colectomie est impérative ;
 - en cas de dysplasie de bas grade, la colectomie doit être proposée mais on peut discuter d'un contrôle 3 à 6 mois plus tard ;
 - en cas de polype sessile ou pédiculé, l'ablation endoscopique peut être proposée si les biopsies à la base du polype (4 au minimum) ou en un autre point du côlon ne révèlent pas de dysplasie.

Les autres informations de l'UEGW

L. Biancone *et al.* (Rome) ont proposé l'injection locale d'IFX. Chez 11 MC ayant une récurrence anastomotique inflammatoire peu étendue et une maladie non active, ils ont injecté, au cours d'une coloscopie, 10 à 40 mg d'IFX (avec une dose médiane de 27 mg). Le traitement s'est révélé efficace et bien toléré. Ces résultats nécessitent d'être confirmés par des essais randomisés en double aveugle, et portant sur un nombre plus important de patients.

L'UEGW a été l'occasion de rapporter de nombreuses publications sur les nouveaux anti-TNF administrables par voie sous-cutanée. L'adalimumab (ADA) s'avère efficace quel que soit le taux de la CRP (S Schreiber *et al.*), chez les patients en perte d'efficacité de l'IFX (P Rutgeerts *et al.*) et améliore significativement le maintien de la rémission sans corticoïde (M Kamm *et al.*). Le certozilumab (CZP) est efficace aussi bien chez les patients naïfs que chez ceux ayant reçu de l'IFX (JF Colombel *et al.*). En comparant les grands essais sur les anti-TNF (ACCENT, CHARM, PRECISE), L Peyrin-Biroulet *et al.* montrent que l'efficacité de l'IFX, de l'ADA et du CZP semble comparable, mais les critères de sélection et de randomisation différents, la définition différente de la réponse clinique rendent la comparaison difficile. La différence se fera certainement sur la mode d'administration, la tolérance, l'immunogénicité et le rapport coût/efficacité.

L'UEGW a également été l'occasion de reparler du natalizumab (NAT) dont l'utilisation a été, pendant plusieurs mois, interrompue compte tenu de la survenue de plusieurs cas de leucoencéphalite multifocale progressive. Cet anticorps monoclonal humanisé dirigé contre l'intégrine $\alpha 4$ a été remis sur le marché (notamment américain) avec quelques restrictions. Dans une analyse de ces essais ENCORE et ENACT-1, JF Colombel *et al.* montrent que, respectivement, 48 et 49 % des patients sous NAT maintiennent leur réponse à S8 et S12 contre 32 % pour le placebo. Cette rémission est maintenue chez respectivement 26 et 29 % des MC.

Dans les perspectives d'avenir, citons :

- Le CCX282-B, un inhibiteur des récepteurs des chimiokines CCR9 actif par voie orale qui, dans un essai réalisé par S Keshav *et al.* dans les MC modérées, permet un abaissement du CDAI de 70 points chez 56 % des patients après 4 semaines de traitement, de 100 points chez 40 %.
- Le semapimod (CNI-1493), inhibiteur du c-Raf : il réduit le taux de cytokines pro-inflammatoires. I Dotan *et al.* ont montré chez 153 MC modérées à sévères que cette molécule pouvait être efficace mais que la tolérance était mauvaise avec un taux important de phlébites (61 % chez les patients ayant reçu 3 injections 3 jours de suite).
- L'AST-120 dans les lésions périnéales : Y Fukuda *et al.* (Tokyo) avaient montré lors de la dernière AGA que l'utilisation de microsphères de carbone (AST-120) pouvait être proposée dans le traitement des fistules anales de la MC. Dans un essai multicentrique, randomisé, en double aveugle, ils obtenaient cliniquement une fermeture de 50 % des trajets fistuleux chez 37 % des MC sous AST-120

vs 10 % de celles sous placebo. Au cours de la late breaking session, la même équipe a montré, dans une étude en double aveugle portant sur 94 MC avec fistule anale, que l'administration par voie orale d'AST-120 d'une fermeture authentifiée par échographie endorectale, scanner ou IRM était obtenue au bout de 8 semaines chez 36,5 % des patients.

Gilbert TUCAT

Réf : UEGW 20-25/10/07 Berlin

LES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES INTESTINALES (MICI) AUX JOURNÉES FRANCOPHONES 2007

Lyon n'a pas rebuté les gastroentérologues qui sont venus nombreux à la fois aux Journées de FMC et aux Journées Scientifiques. Les MICI restent toujours un sujet qui passionne la profession.

Épidémiologie

En ce qui concerne l'épidémiologie, C Declercq *et al.* ont étudié la répartition géographique des MICI dans la région Nord Pas-de-Calais à partir de 2 582 cas incidents de MC et de 1 637 cas de RCH. Cette étude suggère que des facteurs environnementaux et sociodémographiques pourraient influencer sur la survenue de MICI. En effet, le risque relatif de MICI est plus élevé dans les zones rurales et périurbaines du sud de la région et le risque relatif de RCH est significativement moins élevé dans les cantons les plus défavorisés. Dans une étude réalisée à partir des décisions d'ALD pour MICI prononcées entre 2000 et 2002 sur tout le territoire français, V Nerich *et al.* retrouvent un gradient nord sud pour la maladie de Crohn mais pas pour la RCH. Entre 1988 et 2002, 472 MC de l'enfant ont été enregistrées dans le registre EPIMAD, soit une incidence de $2,5/10^5$. Dans cette population, on note une forte prévalence des atteintes étendues avec une localisation digestive haute chez près d'un enfant sur deux, et une évolution rapide vers des formes compliquées sténosantes et pénétrantes. Malgré un recours rapide aux corticoïdes et fréquent aux immunosuppresseurs, un tiers des enfants avait dû subir une résection chirurgicale à 5 ans.

Qualité de vie

Le vécu de la maladie a été abordé par l'enquête « Regards sur les MICI » réalisée auprès de 2 424 patients sous l'égide de l'AFA et rapportée par H Hagège *et al.* Cette étude confirme la dégradation de la qualité de vie des patients qui sont inquiets par le caractère imprévisible de la maladie, le risque de stomie, d'être en moins « bonne forme » et d'être réopérés. Cette étude montre également que le médecin a tendance à sous-estimer les répercussions de la maladie et à surestimer le degré d'information de son patient.

Cancer et MICI

Au cours des Journées de FMC, A Cortot a rappelé que, au cours de la MC, le risque global d'adénocarcinome du grêle (ACG) est multiplié par 17. G Piton *et al.*, dans une étude rétrospective portant sur 29 ACG sur MC comparés à 87 MC sans ACG, montrent qu'un antécédent de résection du grêle et un traitement par salicylés pendant au moins 2 ans sont associés à une réduction du risque d'ACG.

H Sokol *et al.* indiquent dans leur série (5 274 MICI) que, si la fréquence de la cholangite sclérosante primitive (CSP) est faible (0,97 %), ces patients n'ont pas une maladie plus active mais, en revanche, l'incidence cumulée de cancer colique est de 16 % chez les MICI avec CSP contre 1,5 % pour les MICI sans CSP.

Traitement de la RCH

J Moreau *et al.* rapportent la première expérience française de leucocytophères chez 8 RCH cortico-dépendantes en poussées modérées. La tolérance a été excellente en dehors d'hypocalcémie et d'une discrète chute de l'hémoglobine. Une rémission avec sevrage en corticoïde a été obtenue chez 60 % des RCH. Ces résultats méritent d'être confirmés par une étude portant sur un plus grand nombre de patients. Ce traitement pourrait être proposé pour permettre un sevrage rapide en corticoïdes tout en attendant l'efficacité des immunosuppresseurs ou avant d'envisager un traitement par anti-TNF ou ciclosporine.

Dans une étude rétrospective portant sur 84 RCH traitées par azathioprine (AZA), L Zgarni *et al.* ont obtenu une réponse chez 66 % des patients. Chez ceux ayant poursuivi le traitement au moins 6 mois, les probabilités de maintien en rémission à 1 et 2 ans étaient de 98 et 96 %, les probabilités de rechute à 1 et 2 ans étaient de 52 et 64 %. Le taux de colectomie a été de 3,6 % chez les RCH sous AZA au long cours vs 79 % chez ceux dont l'AZA a été arrêté précocement.

Traitement de la Maladie de Crohn

Dans leur série de 1 860 MICI ayant reçu pendant plus de 2 mois de l'azathioprine (AZA), J Cosnes *et al.* rapportent 13 cas d'hyperplasie nodulaire régénérative (HNR) après une durée médiane de traitement de 44 mois. Le risque cumulé d'HNR était de $0,7 \pm 2,5$ % après 5 ans d'AZA, et de $1,3 \pm 4,8$ % après dix ans. Les facteurs de risque de survenue d'une HNR sous AZA sont dominés par le sexe masculin et une résection étendue du grêle : les hommes ayant subi une résection du grêle ont un risque de 11,4 % à 10 ans.

JF Colombel *et al.* ont montré chez 193 MC ayant reçu antérieurement de l'IFX que 54 % répondaient à un traitement d'induction par CZP. Un traitement d'entretien par 400 mg de CZP toutes les 4 semaines permettait le maintien de la réponse et de la rémission à S26 chez respectivement 44 et 33 % des MC vs 25 et 14 % pour le placebo. Dans un autre essai, les mêmes auteurs montrent que le CZP est plus efficace dans la MC récente qu'ancienne.

Après échec de l'IFX au cours de la MC, les autres anti-TNF sont-ils efficaces ? Douze MC intolérantes ou en échec thérapeutique avec l'IFX ont été traitées, par L Arfi *et al.*, avec de l'ADA (80 mg à S0, 40 mg à S2 et S4). Une réponse et une rémission à S4 ont été obtenues dans 75 et 50 % des cas. À la suite du traitement d'entretien d'un an, 66 % des patients restaient en rémission. J Colombel *et al.* ont rapporté les résultats de l'étude GAIN qui montrent que chez les MC en échec ou devenus intolérants à l'IFX, l'ADA peut être une alternative. L'ADA permet, à S4, une rémission ou une réduction de 100 points du CDAI chez respectivement 21 et 38 % des patients contre 7 et 25 % pour le placebo.

Une voie d'avenir est peut-être celle des agonistes des récepteurs cannabinoïdes CB2. Ceux-ci se trouvent dans certaines parties du système immunitaire. Chez la souris, l'administration d'un ligand de CB2 permet d'améliorer la colite induite par le DSS. X Thuru *et al.* ont également mentionné que, sur des biopsies isolées de patients atteints ou non de MICI, ils ont observé une augmentation de la transcription du gène CB2 dans les zones non inflammées des MC par rapport à des témoins et aux RCH. Ainsi, l'activation de CB2 exerce un puissant effet anti-inflammatoire à la fois *in vivo* et *in vitro*, ce qui pourrait permettre aux agonistes sélectifs des récepteurs CB2 de devenir une nouvelle arme thérapeutique dans le traitement de la MC.

L'injection de colle de fibrine a été proposée par JC Grimaud *et al.* (Marseille) dans les fistules périnéales de la maladie de Crohn. Dans cet essai contrôlé, randomisé, les auteurs montrent, à partir d'une série de 77 patients (36 traités, 41 témoins), que l'injection de colle de fibrine dans des fistules anopérinéales chez des MC bénignes à modérées permettait une fermeture complète à S8 chez 38 % des MC traitées (50 % des fistules simples, 25 % des fistules complexes) contre 16 % des MC non traitées, et que la réponse se maintenait à S16 chez 83 %.

Gilbert TUCAT

Réf : Journées Francophones de pathologie digestive
19-21 mars 2007

LES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES INTESTINALES (MICI) À L'AGA 2007

Pas de scoop cette année en ce qui concerne les MICI mais de multiples communications d'intérêt inégal qui ont été dominées, une fois encore, par la thérapeutique et, en particulier, par les anti-TNF.

Épidémiologie des MICI

L'incidence et la prévalence des MICI ne cessent de croître. D Turck *et al.* (Lille) ont montré que l'incidence de la RCH chez l'enfant est de $0,8 \times 10^{-5}$. Très évolutive : au cours de l'évolution, le pourcentage de pancolites va passer de 39 à 60 %. Une corticothérapie est instituée chez 68 % des patients, corticorésistance et corticodépendance sont fréquentes (respec-

tivement 14 et 29 %). Les immunosuppresseurs sont utilisés chez 29 % en moyenne après 21 mois d'évolution mais si chez 55 % ce traitement est efficace, 7 % ont des effets secondaires et 38 % sont réfractaires. Enfin, une colectomie est réalisée dans les 5 ans suivant le diagnostic chez 24 % de ces RCH. Chez l'adulte, SB Ingle *et al.* (Rochester), à partir de la cohorte de la Mayo Clinic montrent que si l'incidence des MICI était restée stable entre 1970 et 2000, celle-ci a augmenté depuis. Ainsi, dans les 5 dernières années, la prévalence de la RCH a augmenté de 21 % et celle de la MC de 22 %. L'extrapolation permet d'évaluer qu'en 2005 il y avait 1,5 million de personnes souffrant de MICI aux USA.

Imagerie de la maladie de Crohn

La capsule est de plus en plus utilisée au cours de l'exploration de la MC, mais sa fiabilité se heurte à des problèmes d'interprétation. Voderholzer *et al.* (Berlin) montrent une variation interobservateur très importante, avec seulement 32 % de concordance entre les 3 observateurs mais surtout un mauvais diagnostic dans 25 % des cas. Par ailleurs, le risque de rétention de capsule est important même en l'absence de symptôme évocateur de sténose (certains auteurs ont rapporté jusqu'à 13 % de rétention).

L'entéroscanner est certainement la meilleure technique d'imagerie du grêle surtout en utilisant l'entéroclyse avec intubation nasojejunale. Elle permet de préciser la présence de sténoses, d'ulcération, de montrer la présence de graisse péri entérique témoignant d'importants processus inflammatoires, de détecter des abcès... Il existe souvent une mauvaise corrélation entre la clinique et les résultats de l'entéroscanner, notamment en ce qui concerne les symptômes évoquant une sténose, mais cet examen conduit à modifier la prise en charge dans plus de 50 % des cas.

Quant à l'entéro-IRM, elle a l'avantage de l'absence d'irradiation mais est actuellement en cours d'évaluation et reste très opérateur dépendant.

Traitement de la maladie de Crohn

Immunosuppresseurs

L'intérêt de l'AZA, après résection intestinale pour MC, a de nouveau été rapporté par P Papay *et al.* (Vienne). Ils montrent qu'un traitement prolongé par azathioprine ou 6-MP permet de prévenir efficacement une nouvelle intervention. À partir d'une série de 579 MC opérées, 132 (40 %) ont été réopérées dont 49 % de MC traitées moins de 2 mois par AZA et 24 % de MC traitées par AZA. Il est important de noter que la probabilité pour une MC de ne pas être réopérée 5 ans après l'intervention est significativement diminuée chez les patients traités moins de 12 mois par AZA, et à 10 ans chez les patients traités moins de 3 ans.

L'équipe de G d'Haens *et al.* (Louvain) montre que chez les patients ayant un risque élevé de récurrence postopératoire, la prescription de métronidazole (750 mg/j) pendant les 3 mois suivant la résection associée à de l'AZA (2,5 mg/kg) pendant 12 mois est

efficace. La comparaison à un groupe placebo montre qu'à 12 mois, le risque de récurrence sévère (score de Rutgeerts ≥ 2) est plus faible chez les MC traitées (44 % vs 55,7 % ; $p < 0,05$).

Les anti-TNF

GR Lichtenstein *et al.* (Philadelphie) ont rapporté les résultats du registre TREAT, registre prospectif qui vise à évaluer le risque thérapeutique des traitements de la MC. Avec un suivi médian de 3,4 ans portant sur 6 273 patients, 3 334 ayant reçu de l'IFX, 2 939 un autre traitement, ils montrent que, bien que les patients qui reçoivent de l'IFX sont plus sévères, le traitement par IFX est bien toléré : la mortalité a été similaire dans les 2 groupes, de même pour l'incidence des cancers, des lymphomes. Des réactions lors de la perfusion ont été observées chez 3 % des MC (sévères chez 0,09 %). Le risque d'infection sévère a été plus élevé chez les MC sous IFX (RR = 1,77) mais l'analyse suivant le modèle de Cox montre qu'en fait les infections sévères ne sont pas en rapport avec la prise d'IFX mais avec la prescription concomitante de corticoïdes.

F Schnitzler *et al.* (Louvain) ont souhaité évaluer l'efficacité à long terme de l'IFX. Sur les 440 MC traitées par IFX (48 % avec un traitement épisodique, 25 % avec un traitement d'entretien, 27 % avec un traitement initialement épisodique puis d'entretien) ont reçu 5 029 doses d'IFX. Au terme d'un suivi médian de 41 mois, 60 % des MC étaient en rémission prolongée, 73 % avaient pu interrompre totalement les corticoïdes. Sur les 29 % des MC mis en rémission chez qui le traitement a été interrompu, la rémission persistait durant 23,6 mois. Chez 9 % des MC, l'IFX a dû être interrompu définitivement du fait d'effets secondaires. Chez 19 %, une perte de réponse a été observée. L'absence de réponse primaire à l'IFX (8 %) était associée à un risque élevé de complications abdominales conduisant à la chirurgie (51 % vs 21 %).

U Mahadevan *et al.* (San Francisco) ont montré que l'infliximab (IFX) franchit le placenta, il est en effet possible de détecter l'infliximab jusqu'au 9^e mois chez les enfants nés de mère traitée. Bien que l'on ne connaisse pas les implications de l'exposition de ces enfants à l'IFX, les auteurs préconisent d'espacer les injections d'IFX au cours du 3^e trimestre de la grossesse. En effet, F Schnitzler *et al.* (Louvain) ont montré que l'IFX, bien que théoriquement contre-indiqué durant la grossesse, ne semble pas responsable d'effets secondaires. Sur 10 patientes pour qui l'IFX paraissait indispensable, ce traitement a été poursuivi durant les deux premiers trimestres de la grossesse. Une femme a fait une fausse-couche, 7 ont accouché, à terme, d'enfants en bonne santé et 2 accouchements prématurés à la 28^e et à la 34^e semaine. Dans tous les cas, ce traitement par IFX a été repris au décours.

À côté du chef de file que constitue l'IFX, des publications nombreuses ont concerné les 2 anti-TNF qui vont être commercialisés prochainement, l'adalimumab (ADA) et le certolizumab (CZP) qui ont, tout deux, l'avantage de pouvoir être administrés par voie sous-cutanée (sc), le premier étant humain, le second pégylé est humanisé.

Pour l'ADA, GR d'Haens *et al.* (Louvain) montrent, à partir de l'essai GAIN (étude en double aveugle sur 325 MC en échec thérapeutique après IFX) que l'ADA (160 mg à S0 et 80 mg à S2) permet une réponse clinique dès le 4^e jour. À partir des mêmes données, EV Loftus *et al.* (Rochester) signalent que l'ADA permet à S4 une nette amélioration du score de qualité de vie. BG Feagan *et al.* (Ontario), à partir des données de l'essai CHARM, confirment qu'un traitement d'entretien par ADA permet de réduire le coût de la maladie en réduisant le nombre d'hospitalisations, et ceci de façon significative dès la 2^e semaine. Enfin, JF Colombel *et al.* (Lille), à partir des différents essais cliniques (CLASSIC-I, II, CHARM, GAIN...) regroupant 1 459 patients montrent que, par rapport au placebo, l'ADA est généralement bien toléré et entraîne peu d'effets secondaires.

Pour le CZP, prescrit en traitement d'induction à la dose de 400 mg à S0, S2 et S4, il faut mentionner que l'analyse de l'essai PRECISE 2, fait par O. Thomsen *et al.* (Copenhague), montre que la réponse au CZP est rapide. En effet, sur les patients répondeurs à S6 (66 %), 72 % avaient déjà répondu à S2, et pour les patients mis en rémission à S6 (43 %), 42 % l'étaient déjà à S2. Fait important, la prise concomitante de corticoïdes ou d'IS n'influent pas le taux de réponse. Dans l'essai PRECISE 3, présenté par G Lichtenstein, le CZP en traitement d'entretien pendant 18 mois permet le maintien de la réponse chez 44,2 % des MC et la rémission chez 37,2 %. Dans l'essai PRECISE 4, WJ Sandborn *et al.* (Rochester) montrent que 194 MC initialement traitées par CZP qui rechutent (après simple traitement d'induction ou au cours d'un traitement d'entretien) répondent bien à un nouveau traitement d'induction (400 mg sc à S0, S2, S4) suivi d'un traitement d'entretien (une injection toutes les 4 semaines) avec des taux de réponse et de rémission à un an de 39 et 38 %.

Traitement de la RCH

DT Rubin *et al.* (Chicago), à partir des données de l'Université de Chicago, montrent qu'il existe une corrélation entre le degré d'inflammation histologique colique au cours de la RCH et le risque de colectomie ou d'hospitalisation. En revanche, le degré d'inflammation n'est pas corrélé avec la prescription de corticoïdes, le nombre de consultations, d'endoscopies et d'examen radiologiques. Ainsi, pour ces auteurs qui avaient décrit un sur-risque de cancer chez les patients ayant une inflammation importante, le degré d'inflammation devrait être considéré comme un indice pronostique dans l'évolution de la RCH et que l'objectif du traitement devrait non seulement être le contrôle des symptômes mais également la guérison histologique.

D'une manière différente, S Ardizzone *et al.* (Milan) aboutissent à la même conclusion en montrant, à partir d'une série de 108 patients traités par corticoïdes lors de leur première poussée de RCH modérée à sévère que les patients qui ne sont pas mis en rémission endoscopique à la fin du traitement ont une évolution plus sévère (73 % rechutent dans l'année, 14,5 % sont colectomisés à 5 ans).

L'IFX est actuellement proposé dans le traitement des RCH sévères corticorésistantes en concurrence avec la ciclosporine (CS). L'équipe de New York (EA Maser *et al.*) a montré, sur une série rétrospective de 20 patients, que lorsque le traitement initial, soit par IFX, soit par CS n'est pas efficace, le fait de remplacer l'un par l'autre ne permet une rémission que chez 1/3 des patients et des effets secondaires sévères voire vitaux sont à craindre et devaient faire préférer la colectomie.

Cancer et MICI

Si les colites inflammatoires ne sont responsables que de 1 à 2 % des cancers coliques, le cancer est responsable du décès de 7 à 17 % des MICI. Ceci a conduit toutes les sociétés savantes à établir des recommandations concernant le dépistage du cancer au cours des colites inflammatoires, le but étant de dépister la dysplasie à un stade utile. Il est classique de débiter ce dépistage après 8 ans d'évolution en cas de pancolite, et de 10 à 15 ans en cas de colite gauche. Ne faudrait-il pas débiter ce dépistage plus précocement ? C'est la question que posent FPVleggaar *et al.* (Utrecht). Ces auteurs estiment qu'en utilisant le début des symptômes pour calculer le temps écoulé entre le diagnostic de MICI et celui de cancer, 18 % des MICI ont développé un cancer entre 8 et 15 ans d'évolution, et 26 % entre 10 et 20 ans d'évolution, donc bien avant le début de la surveillance.

Lors du dépistage, les différents guidelines préconisent la réalisation d'une biopsie systématique dans chaque quadrant tous les 10 cm et sur toutes les zones suspectes. La réalisation d'une coloration par de l'indigo carmin, voire du bleu de méthylène, est également conseillée depuis plusieurs années par les équipes européennes et japonaises, les Américains découvrent cette technique. Au cours de cette DDW, l'intérêt de la chromoendoscopie avec biopsies ciblées a été largement souligné au point de discuter l'intérêt des biopsies systématiques du fait de leur très faible rentabilité diagnostique. Dans leur étude

comparant chromoendoscopie et coloscopie conventionnelle chez 33 MICI (21 RCH, 9 MC et 3 CI), AE Kandiel *et al.* (Cleveland) détectent 6 formations polypoïdes (dont 5 polypes et 1 DALM) par chromoendoscopie, la coloscopie conventionnelle méconnaissant 2 lésions (polypes banaux). À signaler que sur les 1 293 biopsies systématiques réalisées, une seule a permis de détecter une dysplasie de bas grade.

De même, JF Marion *et al.* (New York), dans un essai prospectif sur 102 MICI (79 RCH et 23 MC), montrent que la chromoendoscopie a permis la détection d'un plus grand nombre de patients porteurs de dysplasie (16 avec DBG et 1 avec DHG) que la coloscopie conventionnelle avec biopsies systématiques (3 avec DBG) ou la coloscopie avec biopsies ciblées (8 DBG et 1 DHG). L'association de la technique utilisant les biopsies ciblées avec et sans coloration a permis la détection de 20 patients porteurs de dysplasie alors que la coloscopie conventionnelle n'a permis que la détection de 3 patients.

L'attitude à adopter en cas de dysplasie de bas grade est toujours sujette à débat. Certains préconisent la colectomie d'emblée, d'autres une surveillance endoscopique dans les 3 mois. L'agressivité des premiers tient au fait que l'examen de pièces de colectomie réalisées pour dysplasie de bas grade montrait un taux élevé de cancers associés. F Velayos *et al.* (San Francisco) montrent qu'avec l'amélioration des techniques endoscopiques et des prélèvements, la probabilité de cancer occulte, en cas de dysplasie plane, baisse pas rapport à ce qui était constaté auparavant. Toutefois, en cas de formation polypoïde sessile ou de masse, la probabilité de cancers occultes associés est respectivement de 50 et de 100 %. C'est insister une nouvelle fois sur l'importance de convaincre les patients, porteurs de DALM, du caractère impératif de la colectomie.

Gilbert TUCAT

Réf : DDW 20-23 mai 2007 Washington DC

Les résumés des références MICI essentielles des 12 derniers mois :

Par esprit de clarté, les différentes publications ont été classées dans 10 sections : Généralité et Épidémiologie ; Imagerie des MICI ; Grossesse et MICI ; MICI et Enfant ; Cancer et MICI ; 5-ASA et RCH ; Immunosuppresseurs et MICI ; Biothérapie de la Maladie de Crohn ; Biothérapie de la RCH ; Chirurgie des MICI.

GÉNÉRALITÉS ET ÉPIDÉMIOLOGIE

Second Annual Snowbird Conference on Clinical Management of Inflammatory Bowel Diseases and Intestinal Failure March 9-12, 2006. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:S1-S117

Mise au point sur les différents aspects des MICI et de leur prise en charge.

HOIE O, SCHOUTEN L, WOLTERS F, SOLBERG C, RIIS L, MOUZAS I, POLITI P, ODES S, LANGHOLZ E, VATN M, STOCKBRÜGGER R, MOUM B. **Ulcerative colitis: no rise in mortality in a European-wide population-based cohort 10 years after diagnosis.** *Gut* 2007; 56:497-503

Le groupe européen sur les MICI (EC-IBD) montre à partir d'une cohorte de 775 patients qu'à 10 ans, il n'y a globalement pas de surmortalité chez les patients porteurs de RCH par rapport à une population témoin (SMR : 1,09) ; il existe un sur-risque chez les patients les plus âgés.

CANAVAN C, ABRAMS KR, HAWTHORNE B, MAYBERRY JF. **Long-term prognosis in Crohn's disease: an epidemiological study of patients diagnosed more than 20 years ago in Cardiff.** *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25:59-65

L'hôpital de Cardiff dispose d'une base de données concernant tous les patients hospitalisés depuis 1934. À partir de cette base, les auteurs ont cherché à préciser le risque de décès 20 ans après le diagnostic de maladie de Crohn. Ainsi, la mortalité de 394 MC diagnostiquées avant le 1^{er} janvier 1985 a été appréciée 20 ans plus tard. Le rapport de mortalité standardisé est globalement de 1,29 et est stable par rapport à celui enregistré dans les années 70. Toutefois, il faut signaler que ce rapport diminue avec l'âge puisqu'il est de 16,95 chez les MC diagnostiquées entre les âges de 10 et 19 ans et de 0,92 chez celles diagnostiquées après 75 ans. La courbe de survie suivant Kaplan-Meier montre que lorsque le diagnostic est porté entre 10 et 26 ans, l'âge médian du décès se situe à 58 ans, il se situe respectivement à 66, 74 et 79 ans lorsque le diagnostic est porté entre 27 et 52 ans, entre 53 et 58 ans et après 59 ans.

VERMEIRE S, VAN ASSCHE G, RUTGEERTS P. **Review article: altering the natural history of Crohn's disease – evidence for and against current therapies.** *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25:3-12

Malgré leurs effets bénéfiques pour prévenir les rechutes et obtenir la rémission endoscopique, les immunosuppresseurs et l'infliximab n'ont pas prouvé, jusqu'à présent, qu'ils étaient susceptibles de modifier l'histoire naturelle de la maladie de Crohn. S Vermeire *et al.* [1], dans cette revue de la littérature, évoquent que ceci est lié au fait que ces traitements ne sont utilisés que chez les patients résistant aux

autres thérapeutiques. Ils préconisent donc des études prospectives au cours desquelles les sujets à haut risque de maladie sévère seraient randomisés pour recevoir très rapidement des immunosuppresseurs ou des thérapeutiques biologiques. C'est dans cette voie que s'est engagé le GETAID avec la mise en route, à l'initiative de J Cosnes, de l'essai RAPID dans lequel un peu plus de 40 MC sont incluses actuellement et qui a pour but d'évaluer si l'utilisation précoce d'azathioprine, de purinétol ou de méthotrexate peut modifier l'évolution de la MC.

LEREBOURS E, GOWER-ROUSSEAU C, MERLE V, BRAZIER F, DEBEUGNY S, MARTI R, SALOMEZ JL, HELLOT MF, DUPAS JL, COLOMBEL JF, CORTOT A, BENICHOU J. **Stressful life events as a risk factor for inflammatory bowel disease onset: a population-based case-control study.** *Am J Gastroenterol* 2007; 102:123-31

Le stress est parfois rendu responsable du déclenchement des MICI. Les auteurs ont cherché à évaluer si les événements de vie pouvaient être considérés comme un facteur déclenchant la survenue d'une MICI. À partir d'une série de 241 MICI (167 MC et 74 RCH) issues du registre EPIMAD, ils montrent que la survenue d'événements de vie dans les 6 mois précédant les symptômes de MICI sont plus fréquents au cours de la MC que chez les patients souffrant de RCH et chez les témoins.

BAUMGART DC, CARDING SR. **Inflammatory bowel disease: causes and immunobiology.** *Lancet* 2007; 369:1627-40

BAUMGART DC, SANDBORN WJ. **Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies.** *Lancet* 2007; 369:1641-57

Une excellente revue générale en 2 parties abordant les différents aspects des MICI tant sur le plan étiologique, immunologique, clinique et thérapeutique.

IMAGERIE DES MICI

TRIESTER SL, LEIGHTON JA, LEONTIADIS GI, GURUDU SR, FLEISCHER DE, HARA AK, HEIGH RI, SHIFF AD, SHARMA VK. **A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to other diagnosis modalities in patients with non-stricturing small bowel Crohn's disease.** *Am J Gastroenterol* 2006; 101:954-64

SL Trieter *et al.* ont réalisé une méta-analyse afin d'évaluer, au cours de la MC, l'efficacité de la vidéo-capsule endoscopique (VCE) dans la détection des atteintes non sténosantes du grêle. À partir des 11 essais publiés portant sur 306 MC, ils montrent que la VCE est supérieure aux autres techniques (transit du grêle, entéroscanner, entéroscopie poussée, iléocoloscopie). Toutefois, l'analyse de sous-groupes montre que si la VCE est beaucoup plus performante dans la mise en évidence de lésions du grêle

chez les MC connues, la différence est beaucoup moins nette en cas de suspicion de MC. Cette méta-analyse confirme que la place de la VCE dans le bilan de la MC est loin d'être définie et semble limitée.

CHEIFETZ AS, KORNBLUTH AA, LEGNANI P, SCHMELKIN I, BROWN A, LICHTIGER S, LEWIS BS. **The risk of retention of the capsule endoscope in patients with known or suspected Crohn's disease.** *Am J Gastroenterol* 2006; 101:2218-22

La vidéocapsule endoscopique (VCE), en permettant une exploration de la muqueuse de l'ensemble du grêle, est potentiellement un outil intéressant dans le bilan de la maladie de Crohn (MC) mais elle se heurte au risque d'occlusion en cas de sténose méconnue. AS Cheifetz *et al.* ont repris les 983 examens par VCE réalisés entre décembre 2000 et décembre 2003 dans leur pratique libérale. Chez 102 patients, l'examen par VCE a été réalisé, soit pour une MC connue (64), soit pour une MC suspectée (38). Ce n'est que chez 1 des 64 MC (1,6 %) connues que la VCE s'est bloquée mais, en revanche, chez 5 des 38 MC suspectées (13 %). Ces auteurs new-yorkais concluent que médecins et patients doivent être informés du risque de blocage de la VCE mais que cet incident peut être considéré comme permettant le diagnostic mais conduisant également à une résection chirurgicale nécessaire.

DEKKER E, VAN DEN BROEK JC, REITSMA JB, HARDWICK JC, OFFERHAUS GJ, VAN DEVENTER SJ, HOMMES DW, FOCKENS P. **Narrow-band imaging compared with conventional colonoscopy for the detection of dysplasia in patients with longstanding ulcerative colitis.** *Endoscopy* 2007; 29:216-21

E Dekker *et al.* ont voulu évaluer l'efficacité du NBI dans le dépistage de la dysplasie chez les patients porteurs de RCH ancienne en la comparant à la coloscopie classique. Dans une étude prospective randomisée, ils ont étudié 42 patients, chaque patient subissait les 2 examens. Des biopsies ciblées étaient réalisées sur les zones suspectes, et, au cours de la coloscopie conventionnelle, des biopsies systématiques étaient pratiquées suivant le protocole classique. Avec le NBI, 52 lésions macroscopiques suspectes ont été détectées chez 17 patients contre 28 chez 13 patients avec la coloscopie conventionnelle. Il s'agissait d'une authentique dysplasie chez 11 RCH : dans 4 cas, détectée seulement par le NBI ; dans 3 cas, détectée uniquement par la coloscopie conventionnelle. Sur les 1 522 biopsies systématiques réalisées (9 dysplasies détectées chez 6 RCH), à signaler un cas de dysplasie non détecté par les biopsies ciblées. Ainsi, cette première génération de NBI ne semble pas apporter d'amélioration dans la détection des lésions, elle permet certainement de gagner du temps mais, dans tous les cas, la poursuite des biopsies systématiques reste indispensable : sur 42 patients, un cas de dysplasie a été méconnu par les biopsies ciblées.

GROSSESSE ET MICI

RIIS L, VIND I, POLITI P, WOLTERS F, VERMEIRE S, TSANOS E, FREITAS E, MOUZAS I, OCHOA VR, O'MORAIN C, ODES S, BINDER V, MOUM B, STOCKBRÜGGER R, LANGHOLZ E, MUNKHOLM P.

Does pregnancy change the disease course? A study in a european cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:1539-45

Grâce au suivi depuis plus de dix ans de leur cohorte de 1 125 MICI, le groupe européen sur les MICI (EC-IBD) a tenté de déterminer quelle était l'évolution de la MICI au cours et au décours de la grossesse. Sur les 543 femmes de cette cohorte, 316 (206 RCH et 110 MC) ont accepté de participer à l'enquête. Dans cette cohorte, 50 patientes n'ont jamais été enceintes par choix et non par infertilité ; chez les 266 autres, 580 grossesses ont été colligées, la plupart avant l'apparition de la MICI (72 %). La survenue de fausse-couche a été plus fréquemment observée lorsque la grossesse est survenue alors que la MICI était déclarée (OR : 2,3) et surtout s'il s'agissait d'une MC (OR : 5,5). Il est à noter que le nombre de césariennes a été beaucoup plus important lorsque la MICI était connue au moment de la grossesse (28,7 % *vs* 8,1 %). Chez les 84 MC, 46 ont été enceintes avant le diagnostic de MC, 30 après et 8 avant et après. Il ressort de ce sous-groupe que contrairement à ce qui avait été publié antérieurement (CU Nwokolo *Gut* 1994; 35:220-3), la grossesse ne protège pas de l'apparition d'une sténose du grêle et ne modifie pas la fréquence des résections. En revanche, chez les patientes atteintes de MICI et suivies au moins 3 ans avant la première grossesse, il semble que la grossesse puisse réduire le nombre de poussées dans l'année suivant l'accouchement.

LANGAGERGAARD V, PEDERSEN L, GISLUM M, NØRGARD B, SØRENSEN HT. **Birth outcome in women treated with azathioprine or mercaptopurine during pregnancy: a Danish nationwide cohort study.** *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 25: 73-81

V Langagergaard *et al.* ont tenté d'évaluer les risques de complications néonatales des femmes souffrant de MICI en fonction de leur exposition à l'azathioprine (AZA) ou 6-mercaptopurine (6-MP) au cours de la grossesse. Dans cette étude danoise, 76 grossesses sont survenues chez 69 patientes sous AZA ou 6-MP. Parmi ces grossesses :

- dans 64/76, les IS ont été pris dans les 30 jours précédant la conception ou dans le premier trimestre ;
- dans 65, les IS ont été pris durant la totalité de la grossesse.

Par rapport à une population témoin, les patientes porteuses de MICI avaient un risque globalement plus élevé que les témoins. Toutefois, lorsque la comparaison était réalisée par rapport à des femmes ayant des maladies sous-jacentes équivalentes, les risques d'accouchement prématuré, de faible poids de naissance et d'anomalie congénitale étaient respectivement de 1,1, 1,7 et 1,1. Les auteurs concluent que les complications de la grossesse sont plus en rapport avec la maladie sous-jacente qu'avec la prise d'AZA ou de 6-MP.

KROSNER J, SRINIVASAN R. **Drug therapy in inflammatory bowel disease in fertile women.** *Am J Gastroenterol* 2006; 101:S633-S639

HEETUN ZS, BYRNES C, NEARY P, O'MORAIN C. **Review article: reproduction in the patient with**

inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26:513-34

Excellente revue générale reprenant l'ensemble des publications concernant la fertilité, la prise en charge des MICI au cours de la grossesse et au cours de l'allaitement.

MICI ET ENFANT

FAUBION JR WA, BOUSVAROS A. **Medical Therapy for Refractory Pediatric Crohn's Disease.** *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:1199-213

Mise au point sur la prise en charge de la MC corticodépendante et corticorésistante de l'enfant.

CANCER ET MICI

FARRAYE FA. **Dysplasia and Cancer in Inflammatory Bowel Disease.** *Gastroenterol Clin N Am* 2006; 35:517-734

Excellent ouvrage faisant le point sur la pathogénie, sur l'histoire naturelle de la dysplasie plane ou polypoïde, son dépistage (avec les nouvelles techniques d'imagerie (NBI, FICE, endomicroscopie), sa prise en charge et sa chimioprévention.

RUBIN DT, LOSAVIO A, YADRON N, HUO D, HANAUER SB. **Aminosalicylate therapy in the prevention of dysplasia and colorectal cancer in ulcerative colitis.** *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1346-50

DT Rubin *et al.* ont évalué la consommation de 5-ASA chez 26 RCH compliquées de CRC (8) ou de dysplasie (18) à 96 RCH appariées en âge, sexe, durée d'évolution, présence de cholangite, antécédent familial, consommation de tabac et sans CRC ni dysplasie. Ils montrent que l'utilisation de 5-ASA, à la dose de 1,2 g/j ou plus, est associée avec une réduction de 72 % du risque de CRC (OR : 0,28 ; IC : 0,09-0,85).

THOMAS T, ABRAMS KA, ROBINSON RJ, MAYBERRY JF. **Meta-analysis: cancer risk of low-grade dysplasia in chronic ulcerative colitis.** *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25:657-68

La conduite à tenir en cas de découverte d'une dysplasie de bas grade (DBG) n'est pas consensuelle. Aussi, T Thomas *et al.* ont réalisé une méta-analyse, à partir de 20 études publiées regroupant 508 patients, afin d'essayer d'évaluer le risque de cancer ou de progression de la dysplasie de bas grade au cours de la RCH. Dans cette méta-analyse, une moyenne de 4,3 coloscopies a été réalisée, 18 biopsies ont été réalisées en moyenne lors de chaque examen ; 73 progressions de la DBG (cancer ou dysplasie de haut grade) ont été constatées. Ceci permet aux auteurs de conclure que lorsqu'une DBG est détectée, le risque de survenue d'un cancer est 9 fois plus important, et que le risque de progression de la dysplasie est 12 fois plus élevé qu'en absence de dysplasie.

RODRIGUEZ SA, COLLINS JM, KNIGGE KL, EISEN GM. **Surveillance and management of dysplasia in ulcerative colitis.** *Gastrointest Endosc* 2007; 65:432-9

SA Rodriguez *et al.* rapportent une enquête adressée à un échantillon de 1 000 HGE, faite à la demande de la société américaine de gastroentérologie. Sur les

334 HGE (33,4 %) qui ont répondu, 80 % débutent le dépistage de la dysplasie dans les délais prévus mais ils ne sont que 54 % à faire plus que les 31 biopsies recommandées par examen. Il est important de noter que 11 % ne préconisent pas la colectomie en cas de dysplasie de haut grade mais une coloscopie de contrôle 3 à 6 mois plus tard, que 27 % ne conseillent pas de colectomie en cas de DALM. Ce nouveau travail confirme la nécessité de poursuivre l'information concernant la prise en charge des MICI.

VON ROON A.C., REESE G., TEARE J., CONSTANTINIDES V., DARZI A.W., TEKKIS P.P. **The risk of cancer in patients with Crohn's disease.** *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 839-55

Dans cette méta-analyse réalisée à partir de 34 publications regroupant 60 122 patients porteurs de maladie de Crohn, les auteurs montrent que les risques relatifs de cancer du grêle, de cancer colorectal, de cancer extra-intestinal et de lymphome sont respectivement de 28,4 ; 2,4 ; 1,27 et 1,42. L'analyse de sous-groupe montre que les MC ont un risque augmenté de cancer colique (12,59) mais pas de cancer du rectum (1,46).

HURLSTONE D.P., BROWN S. **Techniques for targeting screening in ulcerative colitis.** *Postgraduate Medical Journal* 2007; 83:451-60

Cette revue de la littérature tente d'évaluer le risque réel de survenue de cancer au cours de la RCH, insiste sur les nécessités de suivre d'une façon scrupuleuse les règles de dépistage endoscopique actuel mais aborde également les modifications de ce modèle de référence que vont apporter les nouvelles technologies, en particulier l'endomicroscopie confocale.

5-ASA ET RCH

KAMM MA, SANDBORN WJ, GASSULL M, SCHREIBER S, JACKOWSKIL L, BUTLER T, LYBE A, STEPHESON D, PALMEN M, JOSEPH RE. **Once-daily high concentration MMX mesalamine in active ulcerative colitis: placebo and active comparator-controlled study.** *Gastroenterology* 2007; 132:66-75

MA Kamm *et al.* ont réalisé une étude en double aveugle sur 343 RCH traitées, soit par un placebo, soit par de la mésalazine classique, soit par du SPD476 (MMX mésalazine). Le SPD 476 utilise une nouvelle technologie ; la mésalazine est enrobée dans une membrane à double couche. Une première couche formée d'un film polymérique gastro résistant libère, au niveau de l'iléon, le 5-ASA associé à des polymères lipophiles emprisonnés dans une membrane hydrophile. Au cours de son transit dans le côlon, la membrane hydrophile s'érode permettant la libération progressive du 5-ASA à l'ensemble du côlon. Les auteurs montrent que l'utilisation de MMX mésalazine à la dose de 2,4 ou 4,8 g par jour permet la rémission des RCH bénignes à modérées, et que la tolérance est excellente. Reste à savoir si l'utilisation des galéniques actuellement disponibles, en une seule prise quotidienne, est moins efficace que le schéma proposé par MA Kamm *et al.*

IMMUNOSUPPRESSEURS ET MICI

MANTZARIS GJ, MD, ROUSSOS A, KALANTZIS C, KOILAKOU S, RAPTIS N, KALANTZIS N. **How adherent to treatment with azathioprine are patients with Crohn's disease in long-term remission?** *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13:446-5

La compliance aux 5-ASA dans la RCH est souvent évoquée, mais on aborde moins la compliance aux immunosuppresseurs au cours de la MC. GJ Matzaris *et al.* ont étudié 30 MC en rémission sous azathioprine (AZA) depuis plus de 4 ans. En définissant la compliance comme la consommation de plus de 80 % des prescriptions, les auteurs notent que, sur une période de 6 mois, 74,3 % des MC ne sont pas compliants, la dose médiane d'AZA consommée est 30 % inférieure à celle prescrite. À noter que la compliance est indépendante du CDAI et de l'index de qualité de vie. Comme dans les autres études concernant la compliance, celle-ci est moins bonne chez l'homme, le célibataire, et lorsque plus de 5 médicaments doivent être pris concomitamment.

BOKEMEYER B, TEMPL A, ROGGER C, HARTMANN P, FISCHER C, SCHAFFELER E, SCHWAB M. **Adherence to thiopurine treatment in out-patients with Crohn's disease.** *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26:217-25

L'observance des traitements des maladies chroniques est souvent mauvaise, elle est estimée au cours des MICI à 50 %. C'est pourtant un élément essentiel de l'efficacité du traitement d'entretien puisqu'on estime que, à 24 mois, 90 % des patients observants vont rester en rémission contre 40 % des non-observants. L'observance est-elle la même en fonction de la thérapeutique ? B Bokemeyer *et al.* montrent, dans une étude prospective portant sur 65 MC recevant depuis plus de 3 mois de l'azathioprine (AZA), que 3 mois plus tard 90 % des patients suivent correctement leur traitement comme le prouvent les taux de 6-TGN. Les auteurs expliquent ce taux élevé dans leur cohorte par une prise en charge personnalisée et une excellente relation médecin/patient. Il est intéressant de noter que, chez les patients recevant à la fois de l'AZA et du 5-ASA, l'observance complète à l'AZA a été notée chez 70 % des MC tandis que l'adhérence au 5-ASA n'était que de 35 %. Les auteurs estiment que cela est lié au fait que les patients sont informés de la faible efficacité des 5-ASA dans le maintien de la rémission de la MC.

VERNIER-MASSOUILLE G, COSNES J, LÉMANN M, MARTEAU PH, REISNICH W, LAHARIE D, CADIOT G, BOUHNIC Y, DE VOS M, BOUREILLE A, DUCLOS B, SEKSICK PH, MARY JY, COLOMBEL JF. **Nodular regenerative hyperplasia in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine.** *Gut* 2007 à paraître.

Le GETAID a colligé 37 cas d'hyperplasie nodulaire régénérative observés chez des MICI traitées par azathioprine (AZA). L'HNR survient plus fréquemment chez l'homme (30 *vs* 7), après un délai médian de 48 mois à la dose de 2 mg/kg/j. L'hypertension portale s'est développée après 16 mois d'évolution chez 14 MICI. Par une étude multivariée, les auteurs montrent que le sexe masculin et les formes sténo-

santes sont les 2 facteurs de risques associés à la survenue d'une HNR chez les MICI traitées par AZA. Les auteurs concluent que si cette complication de l'AZA est rare, elle mérite d'être dépistée par une surveillance des plaquettes et du bilan hépatique.

BIOTHÉRAPIE DE LA MALADIE DE CROHN

KANE S, DIXON L. **Adherence rates with infliximab therapy in Crohn's disease.** *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24:1099-103

S Kane *et al.* montrent, dans une cohorte de 274 MC traitées par infliximab que la compliance est excellente puisque seulement 27 % des patients ont manqué un rendez-vous et que 4 % ont été perdus de vue. Cette excellente compliance est vraisemblablement en rapport avec la sévérité de la maladie.

LICHTENSTEIN G. **Biologics and Therapeutics of IBD.** *Gastroenterol Clin N Am* 2006; 35:735-940

Excellent ouvrage faisant le point sur tous les aspects du traitement des MICI par l'infliximab. Un recueil à posséder.

COLOMBEL JF, SANDBORN WJ, RUTGEERTS P, ENNS R, HANAUER SB, PANACCIONE R, SCHREIBER S, BYCKOWSKI D, JU LI, KENT JD, POLLACK PF. **Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM Trial.** *Gastroenterology* 2007; 132:52-65

Résultat de l'essai réalisé chez 788 MC ayant reçu 80 mg d'ADA en sous-cutané à S0 et 40 mg à S2 et qui, ensuite, ont été randomisées pour recevoir pendant 56 semaines, soit un placebo, soit 40 mg d'ADA toutes les semaines ou toutes les 2 semaines. Cet essai montre que, chez les patients répondeurs (baisse du CDAI de 70 points) à S4 (au moment de la randomisation), le pourcentage de MC restant en rémission est significativement plus élevé chez les MC recevant l'ADA toutes les semaines ou toutes les 2 semaines que chez celles recevant le placebo aussi bien à S26 (40 %, 47 %, 17 %) qu'à S52 (36 %, 41 %, 12 %). Le pourcentage de MC sevrées en corticoïdes était respectivement à S26 de 30, 35 et 3 %, à S52 de 23, 29 et 6 %. La tolérance du traitement a été bonne.

TARGAN SR, FEAGAN BG, FEDORAK RN, LASHNER BA, PANACCIONE R, PRESENT DH, SPEHLMANN ME, RUTGEERTS PJ, TULASSAY Z, VOLFOVA M, WOLF DC, HERNANDEZ C, BORNSTEIN J, SANDBORN WJ. **INTERNATIONAL EFFICACY OF NATALIZUMAB IN CROHN'S DISEASE RESPONSE AND REMISSION (ENCORE) TRIAL GROUP. Natalizumab for the Treatment of Active Crohn's Disease: Results of the ENCORE Trial.** *Gastroenterology* 2007; 132: 1672-83

Résultat de l'essai randomisé réalisé chez 509 MC actives modérées à sévères, ayant une CRP > 2,87, montrant que le Natalizumab (NAT) à la dose de 300 mg par voie veineuse à S0, S4 et S8 permet d'obtenir, à S8 et S12, une réponse (abaissement de 70 pt du CDAI) chez 48 % *vs* 32 % pour le placebo, et une rémission (CDAI < 150) chez 26 % *vs* 16 %. Il est à signaler que ce traitement a été bien toléré et que le taux d'effets secondaires a été inférieur à celui observé dans le groupe placebo. Aucun cas de leuco-encéphalite progressive multifocale (LEM) n'a été

observé dans cette série. À signaler que les 3 cas de LEM rapportés dans la littérature sont survenus chez des patients traités par NAT en association avec de l'interféron bêta ou de l'azathioprine avec une incidence évaluée à 1/1 000 patients traités. Les auteurs signalent que cet effet secondaire ne justifie pas de se priver d'un traitement efficace et qu'il convient d'évaluer, dans chaque cas, le bénéfice/risque.

SANDBORN WJ, FEAGAN BG, STOINOV S, HONIBALL PJ, RUTGEERTS P, MASON D, BLOOMFIELD R, SCHREIBER S FOR THE PRECISE 1 STUDY INVESTIGATORS. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007; 357:228-38

L'essai PRECISE 1 est l'essai randomisé, en double aveugle, portant sur 662 MC modérées à sévères visant à évaluer l'efficacité du certozilimab (CZP), anti-TNF composé d'un fragment fab humanisé et pégylé. Les 662 MC ont reçu 400 mg de CZP par voie sous-cutanée à S0, S2 et S4 ou un placebo. Chez l'ensemble des MC, le CZP permet une réponse à S6 et S26 chez 23 % vs 16 % pour le placebo. En revanche, si on stratifie les MC en fonction de la CRP, 37 % des patients ayant une CRP > 10 mg/l répondent à S6 vs 26 % pour le placebo. Une réponse à S6 et S12 est obtenue chez 22 % des MC vs 12 % des MC sous placebo.

SCHREIBER S, KHALIQ-KAREEMI M, LAWRENCE IC, THOMSEN O, HANAUER SB, MCCOLM J, BLOOMFIELD R, SANDBORN WJ for the PRECISE 2 Study Investigators. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007; 357:239-50

L'essai PRECISE 2 vise à évaluer l'efficacité du certolizumab (CZP) pour maintenir la rémission. Les 448 MC ayant répondu à un traitement d'induction par CZP à la dose de 400 mg par voie sous-cutanée à S0, S2, S6 ont reçu 400 mg de CZP ou un placebo toutes les 4 semaines. Chez les MC ayant au départ une CRP > 10 mg, le CZP a permis le maintien de la réponse à S26 chez 62 % des MC vs 34 % pour le placebo. Parmi les MC ayant répondu au traitement d'induction à S6, 48 % étaient en rémission (CDAI < 150) à S26 vs 29 % de ceux sous placebo. L'efficacité du CZP a été comparable chez les patients sous corticoïdes, sous immunosuppresseurs et chez ceux ayant reçu antérieurement de l'inflximab. Chez les patients sous CZP, des infections sévères ont été observées chez 3 % (vs 1 % sous placebo), des anticorps antinucléaires étaient présents chez 8 %, des anticorps anti-CZP chez 9 %.

BIOTHÉRAPIE DANS LA RCH

GISBERT JP, GONZALES-LAMA Y, MATÉ J. Systematic review: infliximab therapy in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25:19-37

Cette méta-analyse reprenant les résultats de 34 essais thérapeutiques sur l'inflximab au cours de la RCH, regroupant 869 RCH, montre que l'IFX permet d'obtenir, à 9 mois, une réponse et une rémission cliniques chez respectivement 53 et 39 % des formes sévères à modérées de RCH.

FERRANTE M, VERMEIRE S, KATSANOS KH, NOMAN M, VAN ASSCHE G, SCHNITZLER F, ARIJS I, DE HERTOOGH G, HOFFMAN L, GEBOES K, RUTGEERTS P. Predictors of early response to infliximab in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13:123-8

À partir de leurs 100 premières RCH traitées par IFX (le plus souvent avec une injection unique de 5 mg/kg, plus rarement avec 3 injections à S0, S2 et S6), M Ferrante *et al.* montrent qu'ils obtiennent une réponse précoce chez 65 % des RCH (41 % de réponse complète, 24 % de réponse partielle). Les patients pANCA+/ASCA- et plus âgés (41,6 ans vs 35,7) sont moins bons répondeurs.

CHIRURGIE DES MICI

LOVEGROVE RE, TILNEY HS, HERIOT AG, VON ROON AC, ATHANASIOU T, CHURCH J, FAZIO VW, TEKKIS PP. A Comparison of Adverse Events and Functional Outcomes After Restorative Proctocolectomy for Familial Adenomatous Polyposis and Ulcerative Colitis. *Dis Colon Rectum* 2006; 49:1296-306

Cette méta-analyse portant sur 19 essais a comparé 5 199 patients ayant subi une AIA, 782 pour une PAF et 4 417 pour une RCH. Après AIA, la survenue d'une fistule apparaît plus fréquente au cours de la RCH que de la PAF (10,5 % vs 4,8 %), de même pour la pochite (30,1 % vs 5,5 %).

WALJEE A J., MORRIS AM, HIGGINS PDR. Threefold increased risk of infertility: a meta-analysis of infertility after ileal pouch anal anastomosis in ulcerative colitis. *Gut* 2006; 55:1575-80

L'anastomose iléoanale (AIA) qui était considérée comme l'intervention idéale au cours de la RCH est sérieusement remise en cause. Plusieurs articles montrent que la qualité de vie est moins bonne lorsque celle-ci était réalisée pour RCH que pour polypose. Le risque d'infertilité a déjà été souligné dans plusieurs séries et A Waljee *et al.* ont réalisé une méta-analyse à partir de 7 publications regroupant 351 patientes. Ils montrent que le risque d'infertilité (définie comme l'absence de grossesse après 12 mois de tentative de conception) est multiplié par 3 après AIA, et qu'à peine la moitié des patientes souhaitant concevoir ne seront enceintes dans les 12 mois suivant l'AIA. Le mécanisme de ce surcroît d'infertilité est imprécis, on évoque des adhérences au niveau des trompes de Fallope, mais sans certitude.

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

Directeurs du diplôme : P^F Antoine Cortot (Lille 2), P^F Jacques Cosnes (Paris IV), D^F Gilbert Tucac (Paris)

Durée : 1 an

Période des enseignements : du 5 novembre 2007 au 18 mai 2008

Lieu : enseignement sur le Web

Renseignements et Inscriptions :

- Lille : Département de FMC
Faculté de Médecine Henri-Warembourg – Pôle Recherche – 59045 LILLE Cedex
Tél. : 03 20 62 68 65 – 03 20 62 68 53 – Fax : 03 20 62 34 84 – 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 Azzouz – Secrétariat des DU – 15, rue de l'école de Médecine – 75006 PARIS
Tél. : 01 42 34 68 13 – Fax : 01 42 34 68 17

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
- Toute l'année, les étudiants peuvent poser des questions aux enseignants *via* le forum

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 (12 juin 2008) : 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. Hugot
Flore intestinale, agents infectieux et MICI	D. Heresbach
Facteurs environnementaux au cours des MICI	B. Flourié
La réponse inflammatoire muqueuse au cours des MICI	J. Desreumaux
Diagnostic initial des MICI : critères diagnostiques et diagnostic différentiel	L. Beaugerie
Histoire naturelle des MICI	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 : prises en charge diagnostique et thérapeutique	J.F. Contou
Manifestations hépatobiliaires et pancréatiques associées aux MICI	O. Chazouillère
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	L. Peyrin-Biroulet
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