

**E**n cas de sténose au cours de la MC, la **dilatation endoscopique** doit être envisagée en première intention. T Mueller et al. <sup>(1)</sup> rapportent leur expérience à propos de **93 dilatations endoscopiques pour sténose** (1 duodénale, 39 iléales, 17 anastomotiques et 17 coliques) réalisées chez 55 MC. La procédure restait efficace après un délai médian de 44 mois chez 76 % des patients, les 13 patients qui ont été opérés avaient une sténose iléale. Ces patients avaient une sténose significativement plus longue que ceux qui n'ont pas été opérés (7,5 cm vs 2,5 cm). Les dilatations étaient réalisées avec des ballons Rigiflex de 15-18 mm qui étaient gonflés une minute à 15 mm puis après dégonflage étaient regonflés une minute à 18 mm. Chez 3 patients la dilatation n'a pas été possible, chez l'un d'eux une perforation a nécessité un geste chirurgical. La dilatation endoscopique a dû être reprise une seconde fois chez 17 MC, à trois reprises chez 7 MC et 2 MC ont nécessité 5 dilatations. Finalement 7 de ces 26 « rechuteurs » ont du être opérés.

La **sulfasalazine**, en associant l'activité anti-inflammatoire du 5-ASA et l'activité bactériostatique de la sulfapyridine, **est-elle efficace dans le traitement des pochites aiguës ?** A Belluzzi et al. l'ont testé chez 11 patients à la dose de 3 g/j. Ils ont obtenu, après 2 mois de traitement, une amélioration chez 73 % et une rémission chez 63 % des patients sans effet secondaire. Les résultats encourageants de cette étude ouverte devraient conduire à la réalisation d'une étude contrôlée pour confirmer ces résultats.

A partir d'une série de 11 patients ayant un diagnostic pré-opératoire de **MC et ayant subi une anastomose iléo-anale (AIA)** B Shen et al. <sup>(3)</sup> montrent que si 7/11 (63,6 %) développent une **pochite après un délai médian de 5 ans** (0,2 à 15 ans) après la fermeture de l'iléostomie, 4 (46,4 %) ne développent pas de pochite avec un recul de 2 à 24 ans. Les auteurs ont apparié ces patients à 44 patients ayant un diagnostic pré-opératoire de RCH et ayant subi une AIA. Ils observent dans ce groupe un taux pochite de 15,9 % mais la nécessité d'une exérèse du réservoir est identique dans les 2 groupes (9,1 %, un taux analogue à celui observé par JM Regimbeau et al. <sup>(4)</sup>). La

pochite a été traitée médicalement [ADA (2) et/ou 6-MP (2) et/ou antibiotiques (10)]. Des dilations endoscopiques ont été réalisées chez les patients ayant des sténoses (3).

**En cas de perte de réponse ou d'intolérance à 2 traitements par anti-TNF, y a-t-il une place pour un 3<sup>ème</sup> anti-TNF ?** M Allez et al. <sup>(5)</sup> répondent par l'affirmative à partir d'une série rétrospective de 67 MC en montrant à S6 et S20 des taux de réponse de 61 % et 51 %. La probabilité d'être amené à interrompre le 3<sup>ème</sup> anti-TNF est de 68 %, 58 % et 45 % à 3, 6 et 9 mois. L'arrêt étant justifié par des effets secondaires ou une intolérance (13), un échec (8) ou une perte d'efficacité (15). Les auteurs n'ont pas décelé de facteur prédictif d'efficacité d'un 3<sup>ème</sup> anti-TNF et insistent sur la nécessité de **discuter au cas par cas** cette stratégie car 2 décès sont survenus dans cette étude.

PA Donisio et al. <sup>(6)</sup> ont réalisé une méta-analyse afin d'évaluer l'**intérêt de la vidéocapsule (VCE) dans le diagnostic de MC**. Ainsi en comparant avec le transit du grêle (12 essais = 428 MC), l'iélocoloscopie (8 essais = 236 MC), le scanner (4 essais = 119 MC), l'entérocopie (2 essais = 102 MC) et l'IRM (4 essais = 123 MC), les auteurs montrent qu'**en cas de suspicion de MC la rentabilité de la VCE est supérieure au transit du grêle** (52 % vs 16 %), **au scanner** (68 % vs 21 %), **à l'iléo-coloscopie** (47 % vs 25 %). Chez les **MC connues la VCE est supérieure à l'entérocopie** (66 % vs 9 %), **au transit du grêle** (71 % vs 36 %) et **au scanner** (71 % vs 39 %). Ceci conduit à penser que la VCE a une place de première ligne dans le bilan d'une maladie de Crohn en particulier si l'iléocoloscopie n'est pas contributive.

**Gilbert TUCAT**

Réf : <sup>(1)</sup> Mueller T et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:634-639, <sup>(2)</sup> Belluzzi A et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:228-232 <sup>(3)</sup> Shen et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:745-753, <sup>(4)</sup> Regimbeau JM et al *Dis Colon Rectum* 2001;44:769-776, <sup>(5)</sup> Allez M et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:92-101, <sup>(6)</sup> Donisio PA et al. *Am J Gastroenterol* 2009;105:1240-1248

Les propos exprimés dans la Lettre MICI n'engagent que leurs auteurs à l'exclusion de ses annonceurs



IMAGERIE ENDOSCOPIQUE PAR VIDEO CAPSULE PILLCAM®  
UNE PLATEFORME TECHNOLOGIQUE UNIQUE ET EVOLUTIVE

- ❖ PillCam® SB >>Intestin grêle
- ❖ PillCam® ESO >>Oesophage
- ❖ Capsule AGILE >>Test de calibrage du tractus digestif
- ❖ PillCam® COLON >>En essais cliniques

GIVEN IMAGING France  
TEL 01 34 93 80 00 – FAX 01 34 93 80 11  
[infofr@givenimaging.com](mailto:infofr@givenimaging.com)  
[www.givenimaging.com](http://www.givenimaging.com)



**S**i le **CDAI** reste le score de référence dans la majorité des études cliniques, il est difficile à utiliser dans la pratique quotidienne compte tenu du nombre d'items et surtout du recueil sur une période de 7 jours. L'indice de **Harvey-Bradshaw** (HB) avec seulement 5 items recueillis au moment de la consultation est plus facile à utiliser en pratique courante. Une étude prospective avait montré une corrélation entre ces 2 scores mais elle portait sur un faible nombre de patients (112). S Vermeire et al. <sup>(1)</sup> à partir des essais cliniques PRECISE 1 et 2 regroupant plus de 1000 MC dans lesquels l'évaluation de ces 2 scores a été réalisée montrent une **excellente corrélation**. Ainsi une modification de **3 points dans le score de HB correspond à 100 points pour le CDAI et un score de HB ≤ 4 correspond à un CDAI ≤ 150**.

A partir de questionnaires recueillis concernant 298 grossesses survenues chez des patientes souffrant de MICI, RE Montifield et al. <sup>(2)</sup> montrent que **84 % des femmes étaient plus préoccupées par l'effet des médicaments sur la grossesse que par le risque de poussée**. L'analyse des grossesses a montré que ni l'ajustement thérapeutique, ni la prise de corticoïdes, de 5-ASA ou d'immunosuppresseurs n'ont eu une influence sur la grossesse. Globalement l'évolution de la grossesse a été la même que celles des témoins par contre en cas de maladie sévère le risque de complication obstétricale est élevé (OR : 6,8 IC 95 % 1,7-26,3 p = 0,006).

Dans cette étude de population portant sur **15471 MICI**, RG Armstrong et al. <sup>(3)</sup> ont observé 392 cancers, 10,5 % de ces patients avait eu une prescription d'azathioprine (AZA) vs 12,7 % des MICI qui n'avait pas de cancer. Par contre le **risque de lymphome était plus élevé (OR = 3,22 05 % CI = 1,01-10,18) chez les MICI qui avaient reçu de l'AZA** mais les auteurs se posent la question : le lymphome est-il favorisé par l'AZA ou par l'inflammation qui a motivé la prise d'AZA ?

L'équipe de la Mayo Clinic<sup>(4)</sup>, à partir d'une série de 155 MICI traitées par infliximab (IFX), montre que la recherche d'anticorps antichimérique (HACA) et la mesure de l'infliximabémie a influencé, chez 73 % des MICI, la prise en charge des patients ayant une réponse partielle, une perte de réponse ou une réaction d'hypersensibilité. **Chez les patients ayant des HACA le changement d'anti-TNF a**

**permis une réponse partielle ou totale chez 92 % des MICI**, tandis que l'augmentation des doses d'IFX n'a permis une réponse que chez 17 % des MICI. A contrario, chez les MICI ayant une **infliximabémie basse l'augmentation des doses d'anti-TNF a permis une réponse partielle ou totale chez 86 % des MICI**, tandis qu'un résultat identique n'a été obtenu par le changement d'anti-TNF que chez 33 % des patients.

Dans une étude prospective portant sur 12 MC en rémission clinique et endoscopique 2 ans après une résection iléo-colique et ayant suivi un traitement systématique par IFX en post-opératoire, D Sorrentino et al. <sup>(5)</sup> ont interrompu ce traitement. En cas de rechute endoscopique (score de Rutgeerts > 2) un traitement par IFX était repris à la dose initiale de 1 mg/kg, dose qui était augmentée en fonction de la réponse. Une rechute endoscopique à 4 mois a été observée chez 83 % des MC. Un an après le début de l'étude, tous les MC étaient en rémission avec 3 mg/kg. Pour D Santorino et al. cette étude préliminaire montre qu'**un traitement d'entretien en post-opératoire est certainement à envisager mais que des doses plus faibles que celles habituellement utilisées pourraient être suffisantes**.

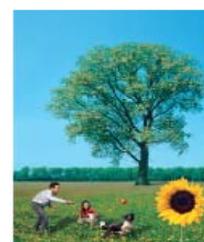
RD Cohen et al. ont évalué que **le coût de la RCH** par patient et par an s'élève entre 4554 et 8408 € aux USA et entre 8949 et 10935 €. Les frais d'hospitalisation représentent 41-55 % des coûts directs. **Les coûts indirects représentent environ 1/3 de la dépense totale aux USA contre 54 à 68 % en Europe**. Ainsi 6 à 21 billions d'euros sont dépensés aux USA vs 12,5 à 29 en Europe, les coûts directs aux USA étant de 2,5 à 6,3 billions d'euros vs 5,4 à 12,6 en Europe.

Après ceux du groupe ECCO<sup>(7)</sup>, à signaler les nouveaux guidelines américains<sup>(8)</sup> concernant la RCH, pas de grande nouveauté mais un nombre important de références (426) qui peuvent être utiles.

**Gilbert TUCAT**

Réf : <sup>(1)</sup> Vermeire S et al. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:357-363 <sup>(2)</sup> Mountifield RE et al. *JCC* 2010;4:176-182 <sup>(3)</sup> Armstrong RG et al. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1604-1609; <sup>(4)</sup> Afif W et al. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1133-1139; <sup>(5)</sup> Sorrentino D et al. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:1099-1100 <sup>(6)</sup> Cohen RD et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:693-707, <sup>(7)</sup> *JCC* 2008;2:1-92 ; <sup>(8)</sup> Kornbluth A, Sachar DB et al. *Am J Gastroenterol* 2010;105:501-523

Les propos exprimés dans la Lettre MICI n'engagent que leurs auteurs à l'exclusion de ses annonceurs



GAS-062/03-09



## Un allié dans le temps...

**A** partir d'une cohorte de 7007 MICI diagnostiquées entre 1954 et 1989, S Söderlund et al. <sup>(1)</sup> notent, entre 1960 et 2004, **une prédominance masculine de cancers rectocoliques** (123 vs 73). Le risque relatif (RR) chez les hommes est ainsi de 1,6, (95% CI : 1,2–2,2). L'analyse de sous-groupes révèle que ce sur-risque n'existe que **chez les patients ayant une MICI évoluant depuis plus de 10 ans (RR 2,2 vs 0,8) et ceux de moins de 45 ans (RR : 2,1 vs 1,0)**.

Dans une étude prospective portant sur 25 MC ayant subi une résection iléocolique droite S Onali et al. <sup>(2)</sup> montrent que, **entre des mains expérimentées, l'échographie, après absorption de 375 ml de PEG, permet de faire aussi bien le diagnostic de récurrence que l'endoscopie**. La récurrence était évoquée en cas d'épaississement pariétal de plus de 3 mm, d'enraidissement de l'anse grêle avec épaississement mais sans distension, de dilatation du grêle de plus de 2,5 cm, de sténose avec une lumière inférieure à 1 cm, de fistule, de ganglion mésentérique ou d'abcès.

Dans une étude rétrospective portant sur 87 MICI (67 MC, 17 RCH, 3 CI) traitées par **méthotrexate** (médiane 81 semaines) avec une dose cumulée de 1813 mg (43 % ayant reçu plus de 1500 mg), M Fournier et al. <sup>(3)</sup> notent que **76 % des MICI n'ont pas eu de modification des enzymes hépatiques en cours de traitement**. Lorsqu'elles surviennent (16/87), elle régresse le plus souvent malgré la poursuite du traitement, sans modification des doses. Chez 11 MICI une PBH a été réalisée, il n'a **jamais été observé de fibrose modérée à sévère ou de cirrhose**.

Entre 1950 et 2007, 750 RCH ont été diagnostiquées et suivies par l'équipe d'Oxford <sup>(4)</sup> (n'ont pas été retenues les RCH adressées à cette équipe afin d'éviter le biais d'un effet « centre tertiaire »). Sur les 750 RCH, 186 (24,8 %) ont été admises au moins une fois pour une colite aiguë grave (CAG). La CAG a été inaugurale dans 34 % des cas, elle est survenue dans la 1<sup>ère</sup> année du diagnostic dans 24 % des cas entre la 1<sup>ère</sup> et la 5<sup>ème</sup> année dans 18 %. **Le taux de colectomie dans l'ensemble de la cohorte (n = 750) a été de**

**12,4% vs 39,8 % dans le sous-groupe CAG (n = 186)**. Le taux de mortalité des CAG a été de 0 %. Dans le groupe CAG, Chez les patients ayant plus de 6 selles sanglantes par jour, le taux de colectomie augmente avec la présence d'autres critères de Truelove (tachycardie, fièvre, anémie, élévation de la VS ou de la CRP) : 8,5 %, 31 % et 48 % si 1, 2 ou 3 et plus de critères supplémentaires présents. L'étude de sous-groupe par décennie ne révèle **pas de modification du taux de colectomie avec l'apparition de la ciclosporine et de l'infliximab** dans la prise en charge des CAG mais la faible taille de ces sous-groupes ne permet pas de trancher définitivement.

JS Hyams et al. <sup>(5)</sup> montrent **l'intérêt de l'IFX dans le traitement de la RCH de l'enfant** à partir d'une étude prospective portant sur 52 RCH (87 % de pancolites). L'IFX a été prescrit pour corticorésistance chez 63%, pour corticodépendance chez 35 %. Une rémission de la RCH a été obtenue sans corticoïdes chez respectivement 27%, 38 % et 21 % à 6, 12 et 24 mois. A 6, 12 et 24 mois une colectomie avait pu être évitée chez respectivement 75 %, 72 % et 61 % des patients. **L'analyse de sous-groupes montre que la colectomie est évitée à 2 ans chez 74 % des RCH recevant un traitement d'entretien par IFX**. A noter que dans ce sous-groupe une réduction du délai entre les perfusions ou une augmentation des doses nécessaire dans 50 % des cas.

**A consulter impérativement l'excellent guide de vaccinations <sup>(6)</sup>** qui répond à toute question afin d'améliorer la prise en charge de nos patients.

Gilbert TUCAT

Réf : <sup>(1)</sup> Söderlund S et al. *Gastroenterology* 2010;138:1697-1703 <sup>(2)</sup> Onali S et al. *Journal of Crohn's & Colitis* 2010;4:319-328 <sup>(3)</sup> Fournier M et al. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1620-1626 <sup>(4)</sup> Dinesen LC et al. *Journal of Crohn's & Colitis* 2010;4:431-437 <sup>(5)</sup> Hyams JS et al. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1430-1436 <sup>(6)</sup> Wasan SK et al. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1231-1238

Les propos exprimés dans la Lettre MICI n'engagent que leurs auteurs à l'exclusion de ses annonceurs

## Maladies Inflammatoires Chroniques Immunitaires

Il faut les aider à se remettre dans le bain.

Maladie de Crohn, Rectocolite Hémorragique, Polyarthrite Rhumatoïde, Spondylarthrite Ankylosante, Rhumatisme Psoriasique, Psoriasis.

## immunologie

 Schering-Plough

nous partageons votre préoccupation pour la santé publique

92, Rue Baudin 92307 Levallois-Perret cedex  
Téléphone : 01 41 06 35 00  
Site internet : [www.schering-plough.fr](http://www.schering-plough.fr)

Les caractéristiques de 2 groupes de RCH en fonction de l'âge au moment du diagnostic (avant l'âge de 30 ans et après 50 ans) ont été analysées par CY Ha et al. <sup>(1)</sup>. Si la présentation clinique est équivalente dans les 2 groupes (sévérité des symptômes, étendue de la maladie), les auteurs notent que les facteurs de risques sont différents : **antécédents de MICI plus fréquents avant 30 ans**, ancien fumeur chez les plus de 50 ans. Chez les RCH ayant nécessité une corticothérapie, un sevrage est obtenu plus fréquemment chez les plus de 50 ans.

R Sidhu et al. <sup>(2)</sup> publient une nouvelle étude montrant l'intérêt de la lactoferrine fécale afin de **distinguer MICI et TFI**. A partir d'une série de 98 témoins, 137 TFI, 126 RCH et 104 MC, ils montrent que le taux de lactoferrine fécale est respectivement de 0, 0, 6,6 et 4 µg/g. La sensibilité et la spécificité, les valeurs prédictives positive et négative pour distinguer MICI et TFI ou témoin sont respectivement de 67 %, 96 %, 87 % et 86,8 % ?

A partir d'une cohorte suivie pendant un an, CN Berstein et al. <sup>(3)</sup> ont comparé les 174 MICI qui ont eu une poussée aux 209 qui n'en ont pas eu. Les auteurs ne retrouvent pas de différence entre les 2 groupes de MICI dans l'utilisation d'AINS, d'antibiotiques, la survenue d'une infection, par contre, ils notent que **le stress, la tendance dépressive et les événements de vie sont des facteurs significatifs déclenchant des poussées**.

F Bermejo et al. <sup>(4)</sup>, à partir d'un questionnaire adressé à 107 MICI (MC : 64 %, RCH : 36 %) montrent que la **compliance au traitement n'est observée que chez 31 % des MICI**. L'absence d'adhérence étant due soit à des oublis (63 %) soit à une négligence (27 %). Parmi les facteurs de non-adhérence : le nombre de prises quotidiennes (3 prises quotidiennes ou plus = OR : 3), le manque d'information sur la maladie (OR :

4,9). **La prise d'immunomodulateurs favorise la compliance** (OR : 0,29).

A partir d'un questionnaire adressé aux femmes porteuses de MICI ayant accouché durant leur maladie, MJ Nielsen et al. <sup>(5)</sup> rapportent que **72 % des malades traitées au moment de la procréation ont suivi leur ce traitement malgré la crainte d'effets secondaires** pour le fœtus. A noter que la compliance au traitement était moins bonne chez les fumeuses (30,8 % vs 11,5 % soit un OR = 3,41).

A partir de l'essai PRECISE 2, évaluant chez 425 MC ayant répondu à traitement d'induction par Certolizumab Pegol (CZP) puis recevant un traitement d'entretien par placebo ou 400mg de CZP durant 26 semaines, S Schreiber et al. <sup>(6)</sup> montrent que **le maintien de la réponse est d'autant meilleur que le CZP a été débuté précocement dans l'histoire de la MC** (89,5 % si CZP débuté avant un an d'évolution vs 57,3 % si CZP débuté après 5 ans d'évolution).

A partir d'une série de 77 MC bénignes à modérées porteurs fistules ano-périnéales, JC Grimaud et al. montrent dans un essai multicentrique randomisé que **l'injection de colle biologique** (mélange de fibrine, facteur XIII, thrombine et aprotinine bovine) **permet une fermeture complète à S8 chez 38 % des MC traitées** (50 % de fistules simples, 25 % de fistules complexes) contre 16 % des MC ne recevant pas la colle biologique et que **la réponse se maintient à S16 chez 83 % de patients**.

Gilbert TUCAT

Réf : <sup>(1)</sup> Ha CY et al. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:682-687  
<sup>(2)</sup> Sidhu R et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:1365-1370  
<sup>(3)</sup> Bernstein CN et al. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1994-2002  
<sup>(4)</sup> Bermejo F et al. *JJC* 2009;3: S49 <sup>(5)</sup> Nielsen MJ et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:49-58, <sup>(6)</sup> Schreiber S et al. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1574-1582 <sup>(7)</sup> Grimaud JC et al. *Gastroenterology* 2010;138:2275-2281

Les propos exprimés dans la Lettre MICI n'engagent que leurs auteurs à l'exclusion de ses annonceurs

## Dès le mois de mai, la Lettre MICI ne sera délivrée que par mail.

## Si vous souhaitez continuer à la recevoir, envoyez votre adresse à [lettremici@club-internet.fr](mailto:lettremici@club-internet.fr)

Voilà 5 ans que paraissait le premier numéro de la Lettre MICI. En 2010, **la Lettre MICI change** à la demande de beaucoup d'entre vous : elle est désormais diffusée uniquement par mail. Ceci va permettre d'**étendre sa diffusion** aux collègues des DOM-TOM mais également à des collègues étrangers qui en faisaient la demande depuis plusieurs années. Si la Lettre MICI change son mode de diffusion, elle **garde le même esprit**. Son objectif principal est d'apporter, à l'ensemble de la communauté gastro-entérologique, une **brève synthèse des articles concernant les MICI** paraissant dans la littérature internationale afin que vous puissiez éventuellement les récupérer rapidement. Le but est de rapporter ces articles dès leur parution ou, lorsque cela est possible, dès leur sélection par les différentes revues. Il est bien évident qu'il n'est pas possible de faire un rapport exhaustif. Les articles sont essentiellement choisis en fonction de leur **intérêt pour la pratique quotidienne** et de leur **caractère innovant**.

P Jantchou et al.<sup>(1)</sup> ont réalisé une étude prospective qui a inclus 67581 femmes âgées de 40 à 65 ans en bonne santé. Ces femmes ont du remplir régulièrement un questionnaire alimentaire. Après un suivi médian de 10,4 ans, 77 femmes ont développé une MICI. L'analyse des questionnaires révèle un **risque plus élevé de MICI (autant pour la MC que pour la RCH) chez les femmes ayant des apports élevés en graisse (HR : 3,31) et surtout en graisses d'origine animale (HR : 3,03)**. A noter un effet dose uniquement pour la RCH. Parmi les sources en graisses d'origine animale il semble que la consommation de viande et de poisson soit un facteur de risque plus élevé que celle d'œufs ou de produits laitiers. Les auteurs ne retrouvent pas de corrélation entre les apports en hydrates de carbone ou en lipides et la survenue d'une MICI.

P Papay et al.<sup>(2)</sup> ont revu les dossiers de 326 MC qui avaient subi une résection intestinale pour MC, 49 % avaient reçu dans les suites de l'intervention un traitement par azathioprine (AZA) ou 6-mercaptopurine (6-MP). Après un délai médian de 71 mois une récurrence est survenue chez 151/326 (46,3 %). L'analyse de régression de Cox révèle un taux de réintervention plus faible chez les MC traitées depuis plus de 36 mois par AZA ou 6-MP. L'analyse multivariée révèle qu'**un traitement par thiopurines pendant plus de 36 mois (HR : 0,41) est un facteur protecteur indépendant de récurrence**, comme pourrait l'être une longue durée d'évolution (HR : 0,99), tandis que **le tabagisme (HR : 1,6) est un facteur de récurrence post-opératoire**.

A l'hôpital Saint Antoine<sup>(3)</sup>, 15 cas d'hyperplasie nodulaire régénérative (HNR) ont été observés chez les 1888 MICI traitées par AZA. L'HNR, toujours confirmée histologiquement, s'est développée après un délai médian de 52,4 mois. **Ainsi le risque d'HNR chez une MICI traitée par AZA est-il de 1,28 ± 0,45 % à 10 ans**. Deux variables sont associées avec un risque d'HNR : le sexe masculin (HR : 8,5) et un antécédent de résection intestinale de plus de 50 cm (HR : 6,6) avant ou après l'introduction de l'AZA.

Est-il toujours nécessaire d'associer des immunosuppresseurs (IS) aux anti-TNF ? C'est la question à laquelle des experts en MICI<sup>(4)</sup> ont du répondre à partir de 136 scénarios reprenant 5 situations cliniques différentes. En utilisant la méthode Delphi qui a pour but de mettre en évidence des convergences d'opinion et de dégager certains consensus. Globalement, il ressort de ce travail que **l'association IS-anti-TNF peut se justifier en cas de maladie**

**étendue, récente, avec atteinte périnéale, en cas d'antécédent de résection chirurgicale, chez les femmes et les sujets de plus de 26 ans.**

Dans une étude rétrospective, A Walch et al.<sup>(5)</sup> ont cherché à déterminer les facteurs prédictifs de colectomie chez les **RCH sévères traitées par cyclosporine** (Cs). Dans cette série de 64 RCH traitées par 4 mg/j par voie veineuse de Cs pendant 7 jours (2-17). Après un suivi médian de 65 mois, 19 (29,7 %) ont subi une colectomie dont 15 dans les 18 premiers mois. Parmi les différents paramètres étudiés **seul l'antécédent de résistance aux thiopurines a été un facteur prédictif de colectomie**. Après un suivi de 18 mois, 4 des 32 RCH naïfs de thiopurines (50 %) ont été colectomisés vs 6/22 RCH antérieurement résistantes aux thiopurines et 5/10 RCH dont le traitement par thiopurines avaient été interrompu avant la poussée sévères ont été colectomisés.

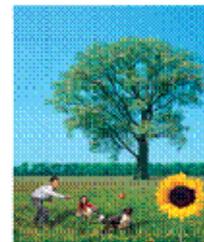
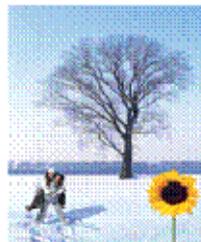
**Gilbert TUCAT**

Réf : <sup>(1)</sup> Jantchou P et al. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:2195–2201, <sup>(2)</sup> P Papay et al. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1158-64, <sup>(3)</sup> P Seksik et al. *Inflamm Bowel Dis* à paraître, <sup>(4)</sup> Melmed GY et al. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8: 655-659, <sup>(5)</sup> Walch A et al. *J Crohn's Colitis* 2010;4: 398-404.

Vous pouvez faire des remarques à [lettremici@club-internet.fr](mailto:lettremici@club-internet.fr)

**Ce Numéro 69 de la Lettre MICI est diffusé avec le soutien du Lab Ferring**

Les propos exprimés dans la Lettre MICI n'engagent que leurs auteurs à l'exclusion de ses annonceurs



GA-S-062/06-09



**Un allié dans le temps...**

A partir d'une cohorte de 2811 MICI, Novacek et al.<sup>(1)</sup> ont observé la survenue d'une **thrombose veineuse ou d'une embolie pulmonaire** après le diagnostic de MICI chez 116 patients (77 MC, 39 RCH), chez 86 de ces MICI l'embolie n'était pas favorisée par un accouchement, une intervention chirurgicale ou un traumatisme. Ces patients ont été traités par anticoagulants pendant une durée médiane de 6 mois. Novacek et al. se sont intéressés au **risque de récurrence dans les 5 ans** suivant l'épisode initial et l'ont comparé à celui d'une cohorte de 1255 patients n'ayant pas de MICI. La probabilité de récurrence 5 ans après l'arrêt du traitement anticoagulant est **supérieure chez les patients porteurs de MICI** (33,4 % vs 21,7 %,  $p = 0,01$ ). Après ajustement des différentes variables, l'existence d'une MICI est un facteur indépendant de risque de récurrence (HR : 2,5 ; 95% CI = 1,4-4,2 ;  $p = 0,001$ ). Compte tenu du fait que 50 % des récurrences de thrombose veineuses sont survenues à l'occasion d'une poussée de la MICI, les auteurs plaident pour un **traitement anticoagulant préventif lors des poussées**.

A partir des données recueillies entre 1994 et 2006 dans les registres des naissances suédois et danois, Stephansson et al.<sup>(2)</sup> ont identifié 2377 femmes porteuses de MC avant la conception. Ils montrent que par rapport aux autres femmes, il existe un **risque accru de prématurité (1,76), de césarienne (1,93), de faible poids de naissance de l'enfant**. Le risque de prématurité et de césarienne est plus élevé chez les MC ayant subi une résection intestinale que chez celles n'ayant jamais été opérées. Par contre les auteurs n'ont pas observé de sur-risque de pré-éclampsie, de mort-nés ou de malformations congénitales. Cette étude ayant été réalisée à partir des données de registre, on ne dispose pas d'un élément important : le traitement suivi par les patientes durant la grossesse et donc des répercussions de celui-ci.

A partir des données de la littérature, MA Smith et al.<sup>(3)</sup> montrent qu'un **traitement immunosuppresseur augmente le risque de cancer**. Toutefois dans les études de cohorte MICI, si très peu de cas de cancer sont rapportés, le risque relatif de lymphome est multiplié par un coefficient 4 à 5 mais **le bénéfice/risque justifie de conserver les thiopurines dans l'arsenal thérapeutique des MICI**. Pour minimiser les risques, les auteurs proposent de sélectionner les patients (s'assurer de l'indication thérapeutique et de l'objectif thérapeutique, être vigilant chez les sujets âgés, ayant des antécédents de cancer et recevant de multiples thérapeutiques), de prendre des mesures avant la mise en route du traitement (évaluer l'activité TPMT, faire les sérologies pour HBV et HPV et envisager les vaccinations), de prévenir le patient (des risques de cancer, d'éviter l'exposition solaire, de la nécessité d'un dépistage du cancer colorectal, de cesser le tabagisme) pendant le traitement doser les TGN et de pas avoir de taux supérieur à 400 pmol/8x10<sup>8</sup>RBC, envisager l'arrêt des thiopurines en cas de co-prescription d'anti-TNF (risque de lymphome hépatosplénique), en cas de survenue d'un cancer et en cas de rémission depuis plus de 4 ans.

W Reinisch et al.<sup>(4)</sup> ont comparé **l'efficacité de l'AZA (2-2,5 mg/kg/j) à la mésalazine (4g/j) pendant un an chez 78 MC** ayant subi une résection iléocolique, depuis 6 à 24 mois, n'ayant pas de récurrence clinique et un CDAI < 200, mais ayant une récurrence endoscopique. **Une récurrence clinique a été observée moins fréquemment chez les MC traitées par AZA que chez celles traitées par 5-ASA** (0 % vs 10,8 %), mais des effets secondaires conduisant à l'arrêt du traitement préventif ont été plus souvent observés lors du traitement par AZA que par 5-ASA (22 % vs 0 %). Ce qui conduit les auteurs à conclure que **compte tenu des effets secondaires, il n'est pas possible de montrer une supériorité de l'AZA sur la mésalazine dans la prévention de la récurrence de la MC opérée**. A noter qu'une diminution du score endoscopique a été plus fréquemment observée chez les patients traités par AZA que chez ceux traités par mésalazine.

Avec cette étude prospective portant sur **53 RCH** n'ayant pas répondu ou intolérants aux traitements conventionnels et **ayant reçu secondairement de l'infliximab (IFX = 28) ou de l'adalimumab (ADA = 25)** N Gies et al.<sup>(5)</sup> montrent que les anti-TNF **permettent une rémission chez 96,4 % pour l'IFX et 80 % pour l'ADA**. Le **traitement d'entretien permet le maintien de la rémission** (évalué à une médiane de 1,3 an) chez la grande majorité des RCH (77,8 % pour l'IFX, 70 % pour l'ADA). Dans cette série, seules 3 RCH ont dû être colectomisées (1 sous IFX, 2 sous ADA). A noter que lors de la mise en route du traitement par anti-TNF, 53,4 % des RCH étaient sous immunosuppresseurs dans le groupe IFX vs 20 % dans le groupe ADA. Lors du traitement d'entretien, un traitement concomitant par immunosuppresseurs était présent chez 16,7 % des RCH traitées par ADA vs 61,1 % des RCH sous IFX.

Une étude publiée en 2000 avait montré que le **VSL#3**, probiotique contenant 3600 milliards de bactéries vivantes (4 souches de Lactobacillus et 1 de Streptococcus) était efficace dans la **prévention des pochites** post anastomose iléoanale pour RCH. A Tursi et al. ont réalisé une étude sur 8 semaines, en double aveugle versus placebo, chez 144 RCH peu sévères (UCDAI ≤ 8) traitées par 5-ASA ou immunosuppresseurs à des doses stables ; ils montrent que le VSL#3 permet une diminution de plus de 50 % du score UCDAI chez 63,1 % des RCH vs 40,8 % pour le placebo, une régression des rectorragies, mais la **différence entre VSL#3 et placebo n'est pas significative** en ce qui concerne la diminution du nombre de selles, l'appréciation clinique du médecin et le score endoscopique. Toutefois le taux de rémission est supérieur chez les RCH traitées par VSL#3 (47,7 % vs 32,4 %).

Au cours de la colite expérimentale, la vitamine D aurait un effet immunorégulateur, les MC ont fréquemment un taux de Vitamine D abaissée, aussi SP Jørgensen et al. <sup>(7)</sup> ont voulu évaluer, dans un essai contrôlé en double, l'effet préventif sur les rechutes de 1200 UI de Vit D pendant un an. Ils ont observé une augmentation du taux sérique de 25-OH D3 de 69 à 96 nmol/l dès le 3<sup>ème</sup> mois et bien que la différence ne soit pas significative (p = 0,06) un **taux de rechutes plus faible chez les patients recevant la Vit D que chez ceux recevant le placebo** (13 % vs 29 %).

Ref : <sup>(1)</sup> Novacek G et al. *Gastroenterology* 2010;139:779-787; <sup>(2)</sup> Stephansson O et al. *Gastroenterol Hepatol* 2010;8:509-515 ; <sup>(3)</sup> Smith MA et al. *Alim Pharmacol Ther* 2010;32:119-130; ; <sup>(4)</sup> Reinisch W et al. *Gut* 2010;59:752-759 ; <sup>(5)</sup> Gies N et al. *Alim Pharmacol Ther* 2010;32:522-528 ; <sup>(6)</sup> Tursi A et al. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:2218-2227; <sup>(7)</sup> Jørgensen SP et al. *Alim Pharmacol Ther* 2010;32:377-383.

**Gilbert TUCAT**

Les propos exprimés dans la Lettre MICI n'engagent que leurs auteurs à l'exclusion de ses annonceurs

**Immunologie**



**Grandir. Innover. À vos côtés.**

Grandir et innover dans le domaine de l'immunologie, c'est être à la pointe de la recherche en biothérapies, pour le traitement des maladies inflammatoires chroniques immunitaires.

Une démarche qui nous permet de proposer un traitement innovant aux patients atteints de la Maladie de Crohn, de Rectocolite hémorragique, de Maladie de Crohn pédiatrique, de Polyarthrite rhumatoïde, de Spondylarthrite ankylosante, de Psoriasis en plaques ou de Rhumatisme psoriasique.

**Schering-Plough**

Droits photos © Corbis 2009, Getty Images 2009, 0364-6 Sept 10 

Nous sommes tous bouleversés par **la disparition de Marc Lémann**. C'est une grande perte pour la gastroenterologie française. Durant ces quinze dernières années Marc a été à l'avant-garde dans le domaine MICI. Il était un expert incontournable au niveau mondial. Sa lucidité, sa perspicacité, son discernement en avait fait sa notoriété. Très grand travailleur, dévoué pour ses patients, enseignant remarquable, toujours prêt à participer à la formation des gastroentérologues, Marc était avant tout un homme simple, chaleureux, généreux. **Marc, tu nous manques déjà énormément.**

Depuis plusieurs années **l'incidence des MICI ne cesse de croître** dans le monde entier. Cela est vrai en particulier pour la RCH qui débute préférentiellement entre 20 et 30 ans avec toutefois un second pic chez les hommes âgés. A Rönnblom et al. <sup>(1)</sup> ont réalisé en Suède, dans le comté d'Upssala, une étude prospective entre 2005 et 2007. Ils montrent que **l'incidence de la RCH est de 19,2 cas incidents pour 100 000 habitants et par an** alors qu'elle était de 2 pour 100 000 habitants et par an dans les années 1945. Cette **augmentation affecte toutes les tranches d'âge** sauf les enfants de moins de 11 ans. Il est à noter que les caractéristiques cliniques restent parfaitement stables. En comparant, dans le même comté, la période 2005-2007 aux périodes antérieures, les auteurs observent moins de rechutes au cours de la première année, ceci étant vraisemblablement dû à une meilleure prise en charge de la maladie et la mise en route d'un traitement préventif des rechutes. Pourquoi cette augmentation de l'incidence de la RCH ? Les auteurs n'apportent pas de réponse mais évoquent en premier des facteurs environnementaux notamment alimentaires (en particulier la consommation importante d'acide linoléique) et l'arrêt du tabac.

GR Lichtenstein et al. <sup>(2)</sup> montrent qu'**une prise unique de 1,5 g/j de mésalazine permet le maintien de la rémission au cours de la RCH**. Dans une étude en double aveugle chez 209 RCH en rémission et recevant soit un placebo soit 1,5g/j de mésalazine à 6 mois, 79 % des RCH sous mésalazine étaient en rémission vs 58,3 % de celles sous placebo. A noter une **compliance de 95 % avec la prise unique.**

Järnerot et al. <sup>(3)</sup> avaient montré que chez les RCH sévères corticorésistantes une injection unique d'IFX permettait d'éviter une colectomie à 3 mois chez 71 % des RCH vs 33 % chez les RCH recevant le placebo. A Gustavsson et al. <sup>(4)</sup> ont évalué à 3 ans les 45 patients qui avaient participé à cette étude : 7 ont été colectomisés (5 avaient reçu de l'IFX, 2 du placebo) : **ainsi 50 % des RCH qui ont reçu une dose d'IFX étaient colectomisées à 3 ans vs 76 % de celles qui avaient reçu le placebo**. La colectomie a été nécessitée par une nouvelle poussée sévère (3) ou une corticodépendance (2) dans le groupe IFX et une corticodépendance (2) dans le groupe placebo. Après le traitement d'induction, un traitement d'entretien par immunosuppresseur a été suivi par 16 RCH (12 IFX, 4 placebo), 7 patients ont reçu à l'occasion d'une nouvelle poussée sévère de l'IFX (5 du groupe IFX, 2 du groupe placebo) 2/7 ont du être colectomisés (2/2 du groupe IFX). C'est **la cicatrisation muqueuse qui apparaît comme le facteur prédictif essentiel** puisqu'aucune des RCH en rémission endoscopique à 3 mois n'a été colectomisée vs 50 % de colectomies chez les RCH non mises en rémission endoscopique.

AWG Waugh et al. <sup>(5)</sup> ont suivi une cohorte de **48 MC mises en rémission clinique par infliximab (IFX) et dont le traitement a été interrompu**. Après un suivi de 7 ans, ils montrent qu'**à 16 mois 50 % des MC rechutent, 35 % restent en rémission sans traitement d'entretien à 7 ans**. Les auteurs ne trouvent pas de facteurs prédictifs (âge, sexe, dose d'IFX, traitement associé ..) susceptibles de distinguer les MC qui ne rechuteront pas après la mise en rémission clinique. Il est possible que les MC qui ne rechutent pas soient celles chez qui une cicatrisation muqueuse a été obtenue mais, dans cette cohorte, il n'y a pas eu de surveillance endoscopique.

M Aloï et al. <sup>(6)</sup> rapportent leur expérience du **méthotrexate (MTX) dans la RCH de l'enfant**. Dans cette étude rétrospective, 32 enfants (âge médian 13,9 ans) ont reçu du MTX, à la dose hebdomadaire de 15 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle par voie intramusculaire. Il n'a été prescrit en première ligne que chez 4 RCH qui étaient également atteints de spondylarthrite. Dans les autres cas, il était prescrit en cas d'inefficacité ou d'intolérance à l'azathioprine. **Une réponse ou une rémission a été obtenue chez 72 %, 63 % et 50 % des RCH à 3, 6 et 12 mois**. A noter qu'un sevrage total en corticoïde n'a été possible que chez 21 RCH, chez 33 % de brèves cures de corticoïdes étaient nécessaires un an après la mise en route du MTX. La **tolérance a par contre été excellente**. Chez 4 RCH le MTX a du être interrompu à la suite de nausées intolérables, chez 4 une élévation des transaminases a cédé à la réduction des doses de MTX.

Enfin à mentionner une excellente revue générale sur les manifestations articulaires des MICI qui vient de paraître dans JCC<sup>(7)</sup>.

Gilbert TUCAT

Ref : <sup>(1)</sup> Rönnblom A et al *J Crohn's Colitis* 2010;4:532-536; <sup>(2)</sup> Lichtenstein Gr et al *Alim Pharmacol Ther* 2010;32:990-999; <sup>(3)</sup> Järnerot G et al. *Gastroenterology* 2005;128:1805-11; <sup>(4)</sup> Gustavsson A et al. *Alim Pharmacol Ther* 2010;33:412-413 ; <sup>(5)</sup> Waugh AWG et al. *Alim Pharmacol Ther* 2010;32:1129-1134; <sup>(6)</sup> Aloi M et al. *Alim Pharmacol Ther* 2010;32:1017-1022; <sup>(7)</sup> Brakenhoff LKPM et al. *J Crohn's Colitis* 2010;4:257-68

Les propos exprimés dans la Lettre MICI n'engagent que leurs auteurs à l'exclusion de ses annonceurs



GAS-062/03-09



Un allié dans le temps...

**Le dépistage de la dysplasie au cours des colites inflammatoires** doit se faire en dehors des poussées, mais il n'existe pas de parallélisme entre l'inflammation muqueuse et la clinique. Or on sait qu'il est souvent **difficile de différencier dysplasie de bas grade et inflammation**. Une cure de corticoïdes (20mg/j de prednisone) les 2 semaines précédant la coloscopie permettrait-elle de réduire le degré d'inflammation ? C'est la question à laquelle JE Baars et al. <sup>(1)</sup> ont voulu répondre en réalisant une étude randomisée sur 60 colites inflammatoires (31 RCH et 29 MC). Le degré d'inflammation a été jugé sur le score histologique de Geboes (score de 0 à 5). Ainsi 52 % des MICI ont reçu une corticothérapie vs 48 %. Dans le groupe traité, 27/247 biopsies (10,9 %) avaient un score de Geboes > 1 contre 50/262 (19,1 %) dans le groupe placebo. S'il y a une tendance à une inflammation moins importante dans le groupe corticoïde que dans le groupe sous placebo, cette différence n'est pas significative. Les auteurs estiment toutefois que ces résultats sont suffisants pour que, désormais, ils réalisent **tous les dépistages de dysplasie chez des patients sous corticoïdes**. Ils s'interrogent toutefois sur la dose de 20 mg/j de prednisone qui n'est peut-être pas suffisante.

CA Siegel et al. <sup>(2)</sup> ont adressé un questionnaire à 199 patients ayant une RCH évoluant depuis plus de 8 ans afin de savoir s'ils savent qu'ils ont un sur-risque de cancer colique et connaissent les mesures préventives. Si tous **les patients reconnaissent qu'ils ont un sur-risque de cancer colique** et qu'ils acceptent des coloscopies de dépistage à la recherche d'une dysplasie, 74 % d'entre eux pensent qu'il est peu probable, voire très peu probable, qu'ils soient atteints d'un cancer colique dans les 10 ans et ils évaluent ce risque à 23 %. Mais **60 % d'entre eux se disent prêts à refuser une colectomie si elle était conseillée suite à la découverte d'une dysplasie** bien qu'il sache que le risque de cancer synchrone est de 20 %. Ce n'est que si on leur annonce un risque de cancer de 73 % qu'ils seraient prêts à accepter la colectomie.

A partir d'une série rétrospective de 163 MICI (103 MC et 60 RCH), E Domènech et al. <sup>(3)</sup> ont évalué l'influence du tabagisme sur la mise en rémission des MICI par thiopurine. Une réponse thérapeutique a été obtenue chez 72 % des MC et 61 % de RCH. Si le **tabagisme n'a pas influé sur le taux de réponse** au traitement par thiopurine, sur la nécessité d'un recours à une thérapeutique plus agressive ou à la survenue de complication, les **fumeurs ont nécessité plus fréquemment de nouvelles cures de corticoïdes**. L'analyse multivariée montre que **le tabagisme est également un facteur d'intolérance au thiopurine**. A noter la parution d'une **bonne revue de la littérature sur MC et tabac** de MC Aldhous et J Satsangi <sup>(4)</sup> dans le nouveau supplément de GUT : Frontline Gastroenterology.

A partir d'une série rétrospective de 71 MC traitées par IFX et surveillées par endoscopie, CG Björkstén et al. <sup>(5)</sup> montrent qu'un traitement par IFX **entraîne une amélioration endoscopique chez 73 % des MC** et que cette amélioration est maintenue chez 77 % à un an. **Une cicatrisation muqueuse** a été obtenue au contrôle **à 3 mois chez 45 % des MC** et était **prédictive du maintien de cette cicatrisation à un an chez 90 % des MC**.

MB Sprakes et al. <sup>(6)</sup> rapportent une **étude concernant les répercussions économiques du traitement par IFX au cours de la MC** dans un centre tertiaire. Ils ont récolté les différentes données concernant 100 MC (dont 1/3 avec des maladies fistulisantes ou sténosantes) consécutives mises sous IFX et ont évalué le coût des soins (hospitalisations, consultations, hospitalisations de jour pour les perfusions d'IFX, endoscopies, examens biologiques et radiologiques, traitements classiques : corticoïdes, 5-ASA, thiopurines, méthotrexate) les 12 mois précédents la mise en route de l'IFX et les 12 mois la suivant. Le coût médian par patient dans la période pré-IFX s'élève à 4965 £ vs 2214 £ pour l'année suivant la mise en route de l'IFX soit une économie de soins de 2750 £/MC/an. Chez les répondants le coût est de 1656 £ vs 3608 £ pour les non-répondants. Les économies se font essentiellement sur le nombre d'hospitalisations, les examens sous anesthésie, les consultations médicales, le recours aux examens endoscopiques et radiologiques. **Avant la mise en route de l'IFX les frais d'hospitalisation représentent 50 % des dépenses médicales**. Mais ces économies restent encore insuffisantes pour couvrir le coût d'un traitement par IFX qui est estimé au Royaume Uni pour une MC à 9000 £/an.

A noter la parution des **nouvelles recommandations britanniques concernant les**

**indications des biothérapies** au cours des MICI (NICE guidance TA 187). Ces recommandations se rapprochent des recommandations françaises et d'ECCO et vont certainement conduire les britanniques, comme le mentionne T Orchard <sup>(7)</sup> dans un article de Frontline Gastroenterology, à utiliser plus souvent les anti-TNF et à rejoindre ainsi leurs collègues européens dans leurs habitudes de prescription. **Ces recommandations mettent toutefois l'accent sur le versant économique** en recommandant l'arrêt de l'anti-TNF en cas d'échec (chirurgie nécessaire) ou d'absence d'efficacité à un an, en préconisant d'initier le traitement avec la molécule la moins chère.

**Gilbert TUCAT**

Ref : <sup>(1)</sup> Baars JE et al. *J Crohn's Colitis* à paraître ; <sup>(2)</sup> Siegel CA et al. *Inflamm Bowel Dis* 2010 ; 16: 1658–1662; <sup>(3)</sup> Domènech E et al. *Inflamm Bowel Dis* à paraître; <sup>(4)</sup> Aldhous MC, Satsangi J. *Frontline Gastroenterology* 2010;1:156-164; <sup>(5)</sup> Björkesten CG et al. *Inflamm Bowel Dis* à paraître ; <sup>(6)</sup> Sprakes MB et al. *Alim Pharmacol Ther* à paraître ; <sup>(7)</sup> Orchard T. *Frontline Gastroenterology* 2010; 1:144-146

Les propos exprimés dans la Lettre MICI n'engagent que leurs auteurs à l'exclusion de ses annonceurs

**Immunologie**



**Grandir. Innover. À vos côtés.**

Grandir et innover dans le domaine de l'immunologie, c'est être à la pointe de la recherche en biothérapies, pour le traitement des maladies inflammatoires chroniques immunitaires.

Une démarche qui nous permet de proposer un traitement innovant aux patients atteints de la Maladie de Crohn, de Rectocolite hémorragique, de Maladie de Crohn pédiatrique, de Polyarthrite rhumatoïde, de Spondylarthrite ankylosante, de Psoriasis en plaques ou de Rhumatisme psoriasique.

**Schering-Plough**

Details photos © Corbis 2009, Getty Images 2009, iStockphoto.com

Dans une étude de cohorte prospective portant sur plus de 500 000 enfants nés entre 1995 et 2003, A Hviid et al. <sup>(1)</sup> ont cherché s'il existait une relation entre **la prise d'antibiotiques durant l'enfance et la survenue d'une MICI**. Dans cette cohorte, 117 MICI sont survenues soit un risque relatif de 1,84 pour les enfants ayant reçu au moins une cure d'antibiotiques vs ceux n'en ayant pas reçu. Cette association est significative pour la maladie de Crohn (RR : 3,41) mais pas pour la RCH (RR : 1,21). Ce risque augmente avec le nombre de cures d'antibiotiques : pour plus de 7 cures RR : 7,32 pour la MC et 1,59 pour la RCH. Les auteurs pensent que les antibiotiques, en modifiant la flore intestinale à la fois à court terme et à long terme, pourraient favoriser le développement de **microorganismes pathogènes qui favoriseraient la survenue d'une MICI chez des sujets prédisposés**. Toutefois, il n'est pas possible, sur les données rapportées par les auteurs, d'écarter un éventuel rôle pathogène de l'infection qui a justifié la prescription de l'antibiotique.

DS Kotlyar et al. <sup>(2)</sup> ont retrouvé dans la littérature **36 cas de lymphome hépatosplénique à cellule T (HSLCT)** chez des patients porteurs de MICI. Dans 20 cas ces patients recevaient l'**association IFX-thiopurine**, dans 16 cas une **thiopurine seule**, 4/20 des patients ayant reçu l'association IFX-thiopurine avaient reçu également de l'ADA. Un de ces patients avait également reçu du natalizumab. Lorsque l'âge du patient (30/36) est connu il est inférieur à 35 ans chez 27/30, lorsque le sexe est connu (31/36) il est masculin chez 29/31.

A noter que dans tous les cas le traitement par thiopurine était suivi depuis au moins 2 ans (qu'il s'agisse ou non d'une monothérapie), qu'aucun cas de HSLCT n'a été observé chez des patients prenant de l'IFX en monothérapie. Le **risque de lymphome chez un patient sous thiopurine, quelque soit l'âge, est de 1/45000**, il passe à **1/7430 chez les hommes de moins de 35 ans**. Chez les patients **sous l'association IFX-thiopurine il est de 1/22000 quelque soit l'âge et de 1/3534 chez les hommes de moins de 35 ans**. Les auteurs insistent sur le fait que 99,9 % des MICI sous thiopurine ou l'association IFX-thiopurine ne développeront pas de lymphome à l'exception des hommes de moins de 35 ans. Ils rappellent que ces cas doivent conduire à évaluer le bénéfice/risque de l'association IFX-thiopurine chez les hommes jeunes et discuter cette association en cas de maladie débutante chez des patients naïfs d'immunosuppresseurs et d'IFX (comme ceux inclus dans SONIC) ou en cas d'affection particulièrement sévère.

La plupart des sociétés savantes préconisent un **premier dépistage de la dysplasie chez toutes les colites inflammatoires évoluant depuis plus de 8 ans** car il n'y a pas d'autre moyen d'évaluer l'étendue de la maladie. C'est en particulier le cas de l'association américaine de gastro-entérologie. Mais **ces recommandations sont-elles suivies dans la pratique quotidienne** ? C'est la question que se sont posés FS Velayos et al. <sup>(3)</sup> dans une étude rétrospective réalisée à partir des données d'une caisse d'assurance maladie couvrant 3,3 millions d'américains vivant dans la région de San Francisco. Dans la période 2006-2007, 771 patients porteurs de RCH évoluant depuis plus de 8 ans étaient recensés. Seulement 24,8 % de ces RCH avaient subi au moins une coloscopie de dépistage. A noter que seulement 38,5 % de ceux ayant une cholangite sclérosante primitive associée avaient bénéficié de ce dépistage. L'analyse multivariée ne montre pas d'association avec le sexe, l'âge, l'ethnie, le niveau d'éducation. **Une surveillance appropriée s'observe en l'absence de comorbidité, chez les patients consultant plus de 3 fois par an, chez ceux prenant la mésalazine.**

EW Thackeray et al. <sup>(4)</sup> de la Mayo Clinic rapportent 54 cas d'association de **cancer colique** chez des **colites inflammatoires** (37 RCH, 6 MC, 11 CI) souffrant également de **cholangite sclérosante (CSP)**. L'intérêt de ce travail est qu'il confirme le sur-risque précoce de cancer chez les MICI porteurs de CSP puisque l'incidence de la survenue d'un cancer colique après une évolution de la colite de 2 ans ou de 8 ans est identique (21,5 pour 100 patients-années vs 20,4). L'analyse des différents paramètres révèle que le cancer peut se développer en n'importe quel point du côlon (justifiant la coloscopie totale) et montre l'absence d'association entre sévérité de la maladie et survenue d'un cancer. Ceci justifie pleinement les recommandations des différentes Sociétés Savantes de **débuter**

## immédiatement, puis annuellement, le dépistage d'une dysplasie colique chez les patients porteurs d'une colite inflammatoire associée à une CSP.

Plusieurs études pilotes avaient fait évoquer que le visilizumab (anticorps monoclonal anti-CD3) pourrait être efficace dans le traitement de la RCH sévère corticorésistante. WJ Sandbord et al. <sup>(5)</sup> ont mené une étude contrôlée, randomisée chez 127 RCH sévères résistantes à une corticothérapie par voie veineuse durant 5 jours par le visilizumab à la dose de 5 µg/kg 2 jours consécutifs. La réponse et la rémission étaient évaluées sur le score Mayo. Au 45<sup>ème</sup> jour, une réponse était obtenue chez 55 % des RCH traitées par visilizumab vs 47 % de RCH ayant reçu le placebo (p = 0,475) et une rémission chez 8 % des RCH sous visilizumab vs 9 % des RCH sous placebo. Quant à la cicatrisation muqueuse elle n'a été obtenue que chez 29 % des RCH traitées vs 26 % des RCH sous placebo. Quant à la colectomie, elle a dû être réalisée chez 18 % des RCH sous visilizumab vs 7 % de celles traitées par placebo. Outre l'absence d'efficacité du visilizumab dans la RCH sévère corticorésistante, les effets secondaires ont été plus fréquents notamment cardiovasculaires (angor, infarctus, phlébites ..) mais aussi un syndrome de libération des cytokines chez 70 % des patients.

A signaler également à paraître une bonne revue de la littérature sur la prise en charge des LAP par A Upta et al. <sup>(6)</sup> et une excellente mise au point sur la prise en charge des colites sévères par G van Assche et al. <sup>(7)</sup>

Gilbert TUCAT

Ref : <sup>(1)</sup> Hviid A et al. Gut 2011;60:49-54; <sup>(2)</sup> Kotlyar DS et al. Clin Gastroenterol Hepatol à paraître ; <sup>(3)</sup> Velayos FS et al. Gastroenterology 2010;139:1511-1518 <sup>(4)</sup> Thackeray EW Gastroenterol Hepatol 2011;9:52-56 <sup>(5)</sup> Sandborn WJ et al. Gut à paraître 2010;59:1485-1492 <sup>(6)</sup> Tozer PJ et al. Alim Pharmacol Ther 2011;33:5-22 <sup>(7)</sup> Van Assche G et al. Gut 2011;60:130-133

Les propos exprimés dans la Lettre MICI n'engagent que leurs auteurs à l'exclusion de ses annonceurs



**DENOMINATION DU MEDICAMENT** : CitraFleet, poudre pour solution buvable en sachet-dose. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**\* : Substances actives : Picosulfate de sodium ; 10 mg, Oxyde de magnésium léger ; 3,5 g, Acide citrique anhydre ; 10,97 g. Pour un sachet de 15,08 g de poudre. **DONNEES CLINIQUES** : Indication thérapeutique : Lavage intestinal préalablement à toute exploration diagnostique nécessitant un intestin propre, comme une coloscopie ou un examen radiologique. **Posologie et mode d'administration**\* : Un régime pauvre en résidus est conseillé la veille de l'examen à l'hôpital. Pour éviter toute déshydratation pendant le traitement par CitraFleet, il est recommandé de boire environ 250 ml par heure d'eau ou d'un autre liquide clair tant que l'effet laxatif persiste. **Adultes (sujets âgés compris à partir de 78 ans)** : Un sachet reconstitué dans de l'eau comme indiqué ci-dessus, pris avant 8h00 du matin la veille de l'examen. Un deuxième sachet pris 6 à 8 heures plus tard. **Contre-indications** : Hypersensibilité à l'un des composants du produit, insuffisance cardiaque congestive, déshydratation sévère, hypermagnésémie, rétention gastrique, ulcération gastro-intestinale, colite toxique, mégacolon toxique, ileus, nausée et vomissements, ascite, affections abdominales aiguës relevant de la chirurgie comme une appendicite aiguë et une occlusion ou une perforation gastro-intestinale connue ou suspectée. Ne pas utiliser chez les patients présentant une rhabdomyolyse dans la mesure où les laxatifs peuvent induire une rhabdomyolyse et ainsi aggraver la pathologie. Ne pas utiliser chez les patients atteints d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin, comme une maladie de Crohn ou une rectocolite hémorragique. Chez les patients présentant une atteinte sévère de la fonction rénale, une accumulation de magnésium dans le plasma est possible. Une autre préparation devra être utilisée dans de tels cas. **Mises en garde et précautions particulières d'emploi**\* : Une attention toute particulière pourra être portée aux patients âgés et aux patients affaiblis, ainsi qu'aux patients à risque d'hypokaliémie ou d'hyponatrémie. Il est recommandé d'être prudent lors de l'utilisation de CITRAFLEET chez les patients présentant des troubles connus de l'équilibre hydrique et/ou électrolytique ou recevant un traitement susceptible d'influer sur l'équilibre hydrique et/ou électrolytique. La prudence est également recommandée chez les patients ayant récemment subi une intervention chirurgicale digestive ou présentant une atteinte rénale, une déshydratation légère à modérée, une hypotension ou une cardiopathie. La durée du lavage intestinal ne doit pas dépasser 24 heures, une durée supérieure étant susceptible de majorer le risque de déséquilibre hydro-électrolytique. Ce médicament contient 5 mmol (ou 195 mg) de potassium par sachet. Cet élément doit être pris en compte chez les patients dont la fonction rénale est diminuée ou les patients suivant un régime limité en potassium. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**\*. **Grossesse et allaitement**\* : Il est préférable d'éviter l'utilisation de CITRAFLEET pendant la grossesse. Le traitement par CITRAFLEET peut être envisagé pendant l'allaitement. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**\*. **Effets indésirables**\* : Lors des essais cliniques utilisant une association de picosulfate de sodium et de citrate de magnésium, les effets indésirables les plus fréquemment signalés étaient en rapport avec des effets directs sur l'intestin (douleurs abdominales et nausée) et liés aux conséquences d'une diarrhée et d'une déshydratation (troubles du sommeil, sécheresse buccale, soif, céphalées, fatigue). **Surdosage**\*. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES** : **Propriétés pharmacodynamiques**\* : Classe pharmacothérapeutique : picosulfate de sodium, associations, code ATC : A06AB58. **Propriétés pharmacocinétiques**\*. **Données de sécurité préclinique**\*. **DONNEES PHARMACEUTIQUES**\* : **Précautions particulières d'élimination et de manipulation**. **Instruction pour la reconstitution**. Reconstituer le contenu d'un sachet dans une tasse d'eau (environ 150 ml). La solution obtenue a un aspect trouble. Remuer pendant 2 à 3 minutes et boire la solution. Si elle est trop chaude, attendre qu'elle ait suffisamment refroidi pour la boire. **PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE** : AMMI n°34009 384 164 5 9 : 15,08 g de poudre en sachet-dose. Boîte de 2 - Prix : 10,26 €. Remboursée Sec. Soc. 65% - Collect. Liste II. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Laboratorios CASEN-FLEET S.L. AUTOVIA DE LOGRONO - KM 13,300 50180 UTEBO ZARAGOZA - Espagne **EXPLOITANT** : AXCAN PHARMA SAS Route de BUI 78550 Houdan - France Tel : 01 30 46 19 00 Fax : 01 30 59 65 47 Email : axcan-france@axcan.com **DATE D'APPROBATION / REVISION** : Août 2010. \*Pour une information complète, consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit disponible sur le site internet de l'AFSSAPS. Le fichier utilisé pour vous communiquer le présent document est déclaré auprès de la C.N.I.L. En application des dispositions des articles 34 et suivants de la loi « Informatique et Libertés » du 6 Janvier 1978, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification auprès du Pharmacien Responsable du Laboratoire AXCAN PHARMA SAS.

**AXCAN PHARMA**

JE Baars et al. <sup>(1)</sup> publient une nouvelle étude sur le **risque de cancer colorectal (CRC) au cours des colites inflammatoires**. Entre janvier 1990 et juillet 2006, seulement 173 cas de CRC sur MICI ont été dépistés dans 78 hôpitaux hollandais. Ces patients ont été comparés à 393 témoins appariés. L'incidence du CRC au cours des MICI est de 0,04 %. Les facteurs de risque sont l'âge avancé, la présence d'un cholangite (RR annuel : 1,05), la présence de pseudopolypes (RR : 1,92), la durée d'évolution de la MICI (RR annuel : 1,04). Par contre les auteurs mentionnent un effet protecteur des immunosuppresseurs (RR : 0,3) et des anti-TNF (RR : 0,09). Ils estiment que cette faible incidence de CRC observée dans cette série est liée au fait que l'étude a été réalisée à partir des constatations faites dans des hôpitaux généraux et non dans des centres spécialisés. Elle n'est pas en rapport avec un meilleur dépistage de la dysplasie ni avec des colectomies fréquentes puisqu'aux Pays Bas, les recommandations pour un dépistage systématique est peu suivi (12 %) et la colectomie précoce pour des colites résistantes n'est une attitude habituelle comme cela a été longtemps le cas dans les pays scandinaves. C'est surtout la **première étude qui évoque un éventuel effet protecteur des immunosuppresseurs et des biothérapies dans la prévention du CRC au cours des MICI** qui méritera d'être confirmé.

A partir du registre de l'assurance maladie finlandaise, J Haapamäki et al. <sup>(2)</sup> ont réalisé une étude de population portant sur 2831 MICI. En appariant chaque patient à 2 témoins, ils notent que la **fréquence des maladies coronariennes est plus fréquente au cours des MICI** (2,2 % vs 1,4 %) plus particulièrement chez les femmes (1,5 % vs 0,8 %). Il semble que cela soit d'autant plus vrai que la MICI est active et ancienne. Les auteurs ne trouvent pas d'explication à cette constatation mais évoquent l'éventuel rôle de l'inflammation chronique qui pourrait favoriser l'athérosclérose mais insistent chez les patients porteurs de MICI pour que soit pris en charge les autres facteurs de risque de maladie coronarienne (tabac, HTA).

La cohorte CESAME <sup>(3)</sup> a permis d'inclure 19 486 MICI dont 11 006 femmes. Entre mai 2004 et octobre 2007, 215 grossesses ont été enregistrées chez 204 femmes (75,7 % de MC et 21,8 % de RCH). Ainsi 86 naissances ont été observées chez des femmes prenant des thiopurines, 84 chez des femmes traitées mais ne prenant pas de thiopurines et 45 chez des femmes ne suivant pas de traitement pour leur MICI. Le pourcentage de grossesses menées à terme est équivalent dans les 3 groupes (respectivement 36%, 33 % et 40 %). Le nombre d'anomalies congénitales était par contre plus élevé chez les patientes n'ayant pas reçu de thiopurines (7,1 % vs 3,6 %). Ainsi J Coelho et al. estiment que **le désir de grossesse chez les femmes porteuses de MICI traitées par thiopurines peut être accepté** Ils mettent toutefois en garde sur le risque de malformation cardiaque (OR : 3,8) non retrouvé dans cette série mais rapporté par Cleary et Källen<sup>(4)</sup>.

MD Jensen et al. <sup>(5)</sup> ont comparé la sensibilité et la spécificité de la vidéocapsule, du scanner et de l'IRM chez 93 patients ayant une MC ou suspects de MC du grêle. Scanner, IRM et iléocoloscopie étaient réalisées le même jour, l'examen par vidéocapsule dans un second temps une fois qu'une sténose était éliminée. Sur les 20 patients ayant une MC iléale, la sensibilité et la spécificité de la vidéocapsule a été respectivement de 100 % et de 91 %, celles de l'IRM de 681 % et de 86 %, celles du scanner de 76 % et de 85 %. Une MC proximale a été détectée chez 18 patients par la vidéocapsule vs 2 par l'IRM et 6 par le scanner. Une sténose a été détectée par le scanner dans 5 cas et dans un cas par l'IRM. Les auteurs concluent que **scanner et IRM ont une sensibilité et une spécificité équivalente dans la détection des atteintes du grêle**. Chez les patients n'ayant **pas de signe clinique ou endoscopique de sténose la vidéocapsule doit être utilisée en première ligne**.

Dans une étude randomisée en double aveugle portant sur 309 MC légères à modérées, A Tromm et al. <sup>(6)</sup> montrent que le **budésonide à la dose de 9 mg/j pendant 8 semaines est aussi efficace que méسالazine (dans sa forme à libération retardée : Eudragit-S) à la dose de 4,5g/j**. A S8 le CDAI était inférieur à 150 chez 69,5 % des MC traitées par 5-ASA vs 62,1 % de celles traitées par budésonide. Le taux de rémission dans les 2 groupes n'était pas significativement différent.

L Sharkey et al. rapportent une série de 36 RCH aiguës graves n'ayant pas répondu à 8 jours de corticoïdes par voie veineuse et traités par ciclosporine (6 par voie veineuse, 30 par voie orale). La dose initiale était de 4,5 à 8 mg/j par voie orale, de 2 à 5 mg/j par voie veineuse. Cette dose était adaptée afin d'obtenir un taux plasmatique de 150 à 200 µg/l. En cas de traitement initial par voie

veineuse, le passage à la voie orale était réalisé 2 à 8 jours plus tard. Au terme d'un suivi médian de 45 mois, 15 RCH ont été colectomisées, 11 dans un délai médian de 6 jours suivant le début du traitement par ciclosporine. Parmi les 4 qui ont été colectomisés plus tardivement l'un avait abandonné tout traitement, un autre n'avait pas toléré les immunosuppresseurs, un troisième a fait une nouvelle poussée sévère n'ayant pas répondu à un nouvel essai de ciclosporine. Les informations ne sont pas disponibles concernant le quatrième patient. Les auteurs concluent que la ciclosporine a ainsi permis d'éviter une colectomie chez 84 % des patients et que ce traitement a été bien toléré. Contrairement aux conclusions de nombreuses autres études, il paraît donc que **la ciclosporine ne permet pas seulement de retarder la colectomie** mais de l'éviter. Ces bons résultats sont attribués par les auteurs à un parfait monitoring de la ciclosporine en fonction du taux plasmatique (dosage quotidien puis hebdomadaire), de la réponse clinique et au dépistage précoce des effets secondaires..

A signaler une excellente revue de la littérature de T Ahmed et al. <sup>(7)</sup> faisant le point sur la **pathogénie de la récurrence post-opératoire de la maladie de Crohn** et les perspectives pour prévenir ces récurrences.

**Gilbert TUCAT**

Ref : <sup>(1)</sup> Baars JE et al. *Am J Gastroenterol* à paraître ; <sup>(2)</sup> Haapamäki J et al. *J Crohn's Colitis* à paraître ; <sup>(3)</sup> Coelho J et al. *Gut* à paraître; <sup>(4)</sup> Cleary BJ, Källen B. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009; 85:647-54; <sup>(5)</sup> Jensen MD et al. *Clin Gastroenterol Hepatol* à paraître; <sup>(6)</sup> Tromm A et al. *Gastroenterology* à paraître ; <sup>(7)</sup> Ahmed T et al. *Gut* à paraître

Les propos exprimés dans la Lettre MICI n'engagent que leurs auteurs à l'exclusion de ses annonceurs

**Immunologie**



**Grandir. Innover. À vos côtés.**

Grandir et innover dans le domaine de l'immunologie, c'est être à la pointe de la recherche en biothérapies, pour le traitement des maladies inflammatoires chroniques immunitaires.

Une démarche qui nous permet de proposer un traitement innovant aux patients atteints de la Maladie de Crohn, de Rectocolite hémorragique, de Maladie de Crohn pédiatrique, de Polyarthrite rhumatoïde, de Spondylarthrite ankylosante, de Psoriasis en plaques ou de Rhumatisme psoriasique.

**Schering-Plough**

Droits photo © Corbis 2007, Getty Images 2009, DRAA-5/Sept 10