

A partir d'une série de 44 maladies de Crohn (MC) évoluant depuis 5 à 12 ans, TR Orchard et al.⁽¹⁾ montrent que **39 % des MC ont des signes de sacroïlite à l'IRM** dont 11 % typiques de spondylarthrite ankylosante (SpA). Les douleurs rachidiennes sont présentes chez 65 % de ces patients vs 11 % de ceux n'ayant pas d'anomalie à l'IRM. La présence de HLA B27 a été observée chez 7 patients dont les 5 ayant une SpA. Les auteurs concluent que toute MC ayant des douleurs lombaires doit subir une IRM et une recherche de HLA B27. Les patients porteurs de **HLA B27 sont à haut risque de rhumatisme axial.**

J Rimola et al.⁽²⁾ ont comparé chez 50 MC (35 cliniquement actives, 15 inactives) **l'efficacité de l'IRM et de l'iléocoloscopie** pour apprécier l'activité de la maladie de Crohn. En IRM, les critères significatifs d'activité sont l'épaisseur pariétale, le rehaussement pariétal, un hypersignal T2, la présence d'œdème, d'ulcération, la présence d'adénopathies. Il y a une **corrélation significative entre le CDEIS et la présence d'un hypersignal.** Les auteurs pensent que dans **une MC connue** et lorsque des **biopsies ne sont pas nécessaires, l'IRM a des avantages indéniables** sur la coloscopie en permettant d'évaluer l'ensemble du tube digestif, de détecter des complications extra-luminales.

A partir d'une cohorte de 78 **MC de l'enfant** suivie pendant un an, S Dubner et al.⁽³⁾ montrent, en utilisant la **tomographie quantitative** (permettant d'évaluer à la fois os cortical et os spongieux), qu'à l'inclusion il n'existe pas de déminéralisation osseuse mais un défaut de **développement du périoste** (source de fragilité osseuse) et une fonte musculaire par rapport à des témoins, que dès les 6^{ème} mois il existe une amélioration qui progresse **à un an** mais que **tous les paramètres restent inférieurs à la norme.** Il est

à noter que la corticothérapie n'est pas associée à une perte osseuse mais à la persistance d'un déficit périostique. Les auteurs insistent de prendre en compte ce phénomène dans la prise en charge thérapeutique, mais comment ?

A Cortot et al.⁽²⁾ montrent, dans une étude randomisée portant sur 375 RCH gauches bénignes à modérée, que l'utilisation d'une **mousse de mésalazine est aussi efficace que des lavements de mésalazine** (rémission à 4 semaines en intention de traiter : 66,7 % vs 70,5 %), que la compliance est équivalente mais que la **rétenion est meilleure avec la mousse.**

Après réalisation d'un modèle de Markov, EF Yen et al.⁽³⁾ ont comparé les résultats de 2 stratégies thérapeutiques utilisées pendant 2 ans dans la **RCH en rémission**: traitement à la demande (5-ASA : 4,8 g/j) lors d'une poussée vs traitement d'entretien (5-ASA : 2,4 g/j). Le **traitement d'entretien réduit le nombre de poussées** (0,7 vs 1,92), mais **augmente le coût** (8172 \$ vs 3402 \$). Les auteurs posent une nouvelle fois la question de savoir si, en cas de bonne tolérance (75 % selon les auteurs), la sulfasalazine ne pourrait pas être substituée au 5-ASA. Cette étude ne tient toutefois pas compte du nombre de cancers potentiellement évités par le traitement d'entretien par 5-ASA. Si l'effet préventif du cancer colique au cours de la RCH par le 5-ASA se confirme, cela changerait totalement les résultats de cette étude économique.

Gilbert TUCAT

Réf : ⁽¹⁾ Orchard TR et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:193-197, ⁽²⁾ Rimola J *Gut* à paraître, ⁽³⁾ Dubner S et al. *Gastroenterology* 2009;136:123-130, ⁽⁴⁾ Cortot A et al. *Am J Gastroenterol* 2008;103:3106-3114, ⁽⁵⁾ Yen EF et al. *Am J Gastroenterol* 2008;103:3094-3105

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
www.givenimaging.com



Malgré la publication de recommandations dans la prise en charge des MICI, BMR Spiegel et al. ⁽¹⁾ montrent que **les pratiques ne sont pas homogènes**. A partir de 3 cas cliniques sur la RCH portant sur la prise en charge de la dysplasie, sur le dose de mésalazine, sur le diagnostic différentiel avec la MC et sur la prise en charge de la RCH cortico-résistante, les auteurs montrent que des **différences importantes entre ce que font les experts des MICI et la majorité des gastro-entérologues** : contrairement à l'ensemble des gastroentérologues, les experts proposent la colectomie en cas de dysplasie focale ou multifocale, utilisent la chromoendoscopie dans le dépistage de la dysplasie, utilisent des doses fortes de mésalazine pour obtenir la rémission de la RCH, utilise la mésalazine pour prévenir le cancer colique, font un entéroscanner pour éliminer une MC. Le seul point commun entre les 2 groupes est l'utilisation de l'infliximab (IFX) plutôt que la ciclosporine dans la prise en charge de la RCH corticorésistante, bien que ce point soit sujet à controverse.

H Sing et al. ⁽²⁾ dans une étude cas-contrôle, en comparant 19682 femmes avec des **frottis cervicaux vaginaux anormaux** à 57898 femmes n'ayant pas d'anomalie, montrent qu'il n'y a **pas de différence entre les femmes n'ayant pas de MICI et celle porteuses de RCH (233)**. **En cas de MC (292) le risque est plus élevé chez les patientes ayant reçu des contraceptifs** dans les 5 années précédentes et chez celles recevant l'association **corticoïdes-immunosuppresseurs**, par contre il n'y a pas de sur-risque chez celles recevant des corticoïdes seuls ou des immunosuppresseurs (IS) seuls. Ainsi il ne semble pas exister d'association entre MICI et anomalies des frottis cervicaux-vaginaux, mais qu'une surveillance étroite est nécessaire en cas de prise de contraceptifs oraux et de l'association corticoïde-IS.

Regueiro et al. ⁽³⁾ ont réalisé une étude randomisée portant sur 24 MC ayant subi une résection iléocolique, 11 patients ont reçu de l'IFX

dans les 4 semaines suivant la résection puis toutes les 8 semaines pendant un an, 13 patients ont reçu un placebo. **A un an le taux de récurrence endoscopique est significativement plus faible dans le groupe IFX (9,1 % vs 84,6 %)**, de même pour le taux de récurrence histologique (23,7 % pour le groupe IFX vs 84,6 %). Si le taux de patients en rémission à un an sous IFX (80,0 %) est supérieur à celui en rémission sous placebo (53,8 %), cette différence n'est pas significative. Les auteurs insistent également sur l'excellente tolérance du traitement et concluent que l'IFX doit être proposé systématiquement chez les patients à haut risque de récurrence post-opératoire telle que les formes pénétrantes, les multi opérés

GM Sampietro et al. ⁽⁴⁾ ont réalisé une étude prospective visant à évaluer **l'efficacité de la chirurgie conservatrice dans la MC du grêle compliquée**. A partir de **318 résections du grêle et 367 stricturoplasties**, ils montrent que le taux de complication atteint 5,6 %, que globalement le **taux de récurrence à un an atteint 35 %**. L'analyse de sous-groupes suivant Kaplan-Meier, ne révèle pas d'effet préventif des IS (mais le schéma de l'étude n'avait pas pour but de l'évaluer, ce résultat ne permet pas de conclure). En utilisant la classification de Vienne montre le **risque est plus élevé** chez les patients jeunes ayant une forme sténosante (A1xB2 =HR : 5,34, p=0,1), chez les patients jeunes ayant une forme atteinte haute (A1xL4=HR : 6,05, p=0,005) chez les MC ayant une atteinte haute et sténosante (L4xB2 =HR : 5,53, p=0,01) et surtout chez les **MC jeunes ayant une atteinte haute et une forme sténosante** (A1xL4xB2=HR 13,38, p=0,002).

Gilbert TUCAT

Réf : ⁽¹⁾ Spiegel BMR et al. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:168-174, ⁽²⁾ Singh H et al. *Gastroenterology* 2009;136:441-458, ⁽³⁾ Regueiro M et al. *Gastroenterology* 2009;136:441-450, ⁽⁴⁾ Sampietro GM et al. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:183-191

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

FIVASA
Mésalazine enrobée d'Eudragit S

Comprimé 800mg
Le choix de l'observance

DENOMINATION ET COMPOSITION : FIVASA 800mg (comprimé) : mésalazine 800,00 mg. Excipients : Cf. dictionnaire VIDAL®. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES** : **Rectocolite hémorragique (RCH)** : traitement d'attaque des poussées légères à modérées et traitement d'entretien. **Maladie de Crohn** : traitement d'entretien. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** : RESERVE A L'ADULTE. Voie orale. A répartir en plusieurs prises par jour, au cours des repas. **Rectocolite hémorragique** : *Traitement d'attaque* : 2 à 4 comprimés par jour. La posologie sera adaptée en fonction de la réponse au traitement. La durée de traitement recommandée est de 4 à 8 semaines. CTJ : 1,51 à 3,01 €. *Traitement d'entretien* : 1 à 2 comprimés par jour. CTJ : 0,75 à 1,51 €. **Maladie de Crohn** : *Traitement d'entretien* : 3 comprimés par jour. La durée du traitement est limitée à 2 ans. CTJ : 2,26 €. **CONTRE-INDICATIONS** : Hypersensibilité connue aux salicylés. Hypersensibilité connue à l'un des composants. Ne pas utiliser chez l'enfant. **MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS PARTICULIERES D'EMPLOI** : Des néphropathies ont été rapportées. L'hypovolémie constitue un facteur de risque de survenue de ces néphropathies, la réversibilité apparaît dépendre de la durée du traitement. Un calcul de la clairance de la créatinine et une recherche de la protéinurie doivent être réalisés 2 fois par an. Administrer avec prudence chez les patients insuffisants hépatiques. Possibilité de réaction croisée (atteintes hépatiques et réactions d'hypersensibilité) entre la mésalazine et la sulfasalazine. Cf. dictionnaire VIDAL®. **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS** : Cf. dictionnaire VIDAL®. **GROSSESSE** : Cf. dictionnaire VIDAL®. Ne pas dépasser 2 g par jour. **ALLAITEMENT** : Cf. dictionnaire VIDAL®. **EFFETS INDESIRABLES** : Exceptionnellement : néphrites tubulo-interstitielles parfois non réversibles. L'évolution vers une insuffisance rénale ne s'observe qu'en cas d'exposition durable. Pneumopathies interstitielles (initialement une toux fébrile) ; les lésions radiologiques disparaissent en quelques semaines après l'arrêt du traitement. Evolution possible vers une fibrose pulmonaire. Augmentation des transaminases, hépatites. Hypersensibilité avec : fièvre, céphalées, frissons, arthralgies, myalgies, prurit cutané, hyperéosinophilie. Pancréatites aiguës, d'évolution bénigne à l'arrêt du traitement, mais imposant l'arrêt définitif. Atteinte des différentes lignées sanguines. Péricardites, plus rarement myocardites, manifestation : douleurs thoraciques et dyspnée ; Rapidement réversibles à l'arrêt du traitement. L'incertitude sur le mécanisme (toxicité directe ou hypersensibilité) contre-indique formellement toute réintroduction. Exceptionnellement : lupus induit par la mésalazine : avec péricardite ou pleuropéricardite accompagné d'éruptions cutanées ou d'arthralgies. Ces phénomènes peuvent survenir même quand l'effet du traitement est favorable. Cf. dictionnaire VIDAL®. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES** : Cf. dictionnaire VIDAL®. **PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION** : à conserver à température ne dépassant pas 25°C et dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité. **AMM** : 358 568-5 (2002) : 90 comprimés sous plaquettes thermoformées. **PRIX** : 67,79 €. Remb. Sec. Soc (65 %) - Collect. **NORGINE PHARMA** : 87, avenue de la Grande Armée 75782 PARIS Cedex 16. Tél. : 01 44 17 48 88.



FIVC1/405

En utilisant une base de données de compagnies d'assurance, SV Kane et al. ⁽¹⁾ ont tenté d'évaluer la **compliance au 5-ASA** des RCH. Sur 3574 RCH, 57 % renouvelaient leur ordonnance à 3 mois. Les patients ayant utilisé des corticoïdes avant la prescription initiale de 5-ASA (a priori les plus graves) avaient une meilleure compliance. Les facteurs associés à une moindre compliance étaient le sexe féminin, la présence de troubles psychiques et le non remboursement du traitement. A un an, 55 % des patients restaient compliants.

Faut-il associer un 5-ASA aux immunosuppresseurs (IS) dans le traitement des MICI ? C'est la question que nous nous posons tous et à laquelle JM Andrews et al. ⁽²⁾ tentent de répondre en reprenant la littérature. Seuls 2 petits essais cliniques ont été retrouvés par les auteurs. Aucun de ces essais ne prouve que l'adjonction d'un 5-ASA apporte un bénéfice sur la rémission. La prévention du cancer rectocolique (CRC) le justifie-t-elle ? Une étude contrôlée serait nécessaire mais impossible pour des raisons éthiques et compte tenu du nombre de patients à recruter, de la durée d'une telle étude. Le **coût par CRC évité serait de 153 fois celui du coût annuel d'un traitement par 5-ASA à la dose de 2g/j** soit (# 100 000 euros), ce que les auteurs estiment acceptable. Bénéfice peut-être surestimé chez les patients ayant une maladie bien contrôlée. Les auteurs concluent que la chimioprévention par le 5-ASA est justifiée chez les MICI à haut risque de CRC et chez ceux ayant une cicatrisation muqueuse incomplète.

Les anti-TNF augmentent-ils le risque de lymphome ? CA Siegel et al. ⁽³⁾, dans une méta-analyse réalisée à partir de 26 essais regroupant 8905 MC ont retrouvé 13 cas de lymphomes non hodgkiniens (LNH) soit $6,1 \times 10^{-5}$ patients années. La majorité des MC avait reçu antérieurement des IS. Les auteurs estiment que le risque d'incidence standardisé (nbre de lymphomes observés/nbre de lymphomes attendus) est de 3,23 mais, comparé à des MC traitées par IS, ce risque chute à 1,7. Ces résultats conduisent les auteurs à considérer que si **l'association anti-TNF augmente le risque de LNH, le nombre absolu reste faible et ce risque doit être mis en balance avec les bénéfices du traitement.**

Dans cette revue de la littérature, G Fiorino et al. ⁽⁴⁾ montrent que le **psoriasis** peut être un **effet**

secondaire des anti-TNF. Ils rapportent 18 cas (17 sous IFX, 1 sous ADA). Le psoriasis apparaît le plus souvent entre la 3^{ème} et la 4^{ème} perfusion d'IFX, de siège palmo-plantaire. L'arrêt de l'IFX a permis la régression du psoriasis chez 16/18. Chez 6 patients, la réintroduction de l'IFX ne s'est pas accompagnée de récurrence ce qui va contre un processus allergique. Ce type de complication a déjà été observé au cours du traitement de la spondylarthrite par les anti-TNF. Contrairement à ce que préconisent les rhumatologues, G Fiorino et al. recommandent plutôt le traitement du psoriasis et l'arrêt de l'anti-TNF sauf si l'arrêt de l'anti-TNF fait courir un risque majeur.

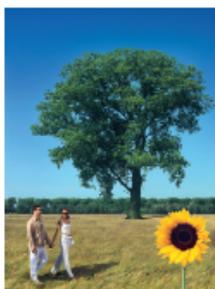
En ce qui concerne la recherche, il faut mentionner la publication de Ben-Horin et al. ⁽⁵⁾ qui tentent d'**expliquer le délai d'action de l'AZA.** On sait qu'il agit par un effet anti-prolifératif et apoptotique mais comment expliquer que 3 à 9 mois sont nécessaires pour obtenir une efficacité clinique alors que des taux intra-érythrocytaires efficaces sont atteints en 14 jours ? Les auteurs montrent que l'administration de 6-MP ne modifie pas initialement la libération de cytokines par les lymphocytes et que ce n'est qu'après une administration prolongée que la réponse des lymphocytes T mémoire est réduite. Ces données ouvriront peut-être la voie à de **nouvelles galéniques d'AZA** qui permettraient une **apoptose plus rapide et plus forte** des cellules T activées ou qui auraient une **capacité accrue de bloquer l'expansion des clones à cellule T** permettant de réduire le délai entre le début et l'efficacité du traitement par azathioprine.

Excellente revue générale ⁽⁶⁾ faisant le point sur les biothérapies au cours des MICI, non seulement sur les anti-TNF mais également sur les autres voies thérapeutiques (natalizumab, anti-interleukine 12 et 23, facteurs de croissance, ...) et sur les perspectives d'avenir.

Gilbert TUCAT

Réf : ⁽¹⁾ Kane SV et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:855-862, ⁽²⁾ Andrews JM et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:459-469, ⁽³⁾ Siegel CA et al. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:874-881, ⁽⁴⁾ Fiorino G et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;9:921-927, ⁽⁵⁾ Ben-Horin S et al. *Gut* 2009;58:396-403 ⁽⁶⁾ Rutgerts P et al. *Gastroenterology* 2009;136:1182-1197.

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



GAS-062/03-08

FERRING
PRODUIS PHARMACEUTIQUES

MALADIES INFLAMMATOIRES
CHRONIQUES DE L'INTESTIN

Un allié dans le temps...

Ces premières JPHOD ont été un succès tant en ce qui concerne leur fréquentation que leur intérêt. Dans ce bref résumé nous n'aborderons pas les présentations déjà rapportées dans la Lettre MICI N°50 de l'UEGW concernant l'étude **SONIC** montrant la supériorité de l'association infliximab (IFX) et IFX-azathioprine (AZA) par rapport à l'AZA chez les MC naïves d'immunosuppresseurs en particulier lorsque la CRP est élevée et qu'il existe des lésions endoscopiques sévères, ni sur l'étude **STORI** du GETAID montrant que, lorsqu'un traitement IFX-AZA a été institué depuis plus de 2 ans, il est possible d'interrompre l'IFX : 67 % ne rechutent pas après un suivi médian de 9,5 mois et répondent à un retraitement par IFX.

C Trang et al. (Nantes) ont réalisé un examen par vidéocapsule chez 81 MC. Ils mentionnent que cet examen ne doit pas être systématique en cas d'absence de lésions iléales : **le risque d'atteinte jéjunale est moindre en cas d'atteinte colique** (OR : 0,14 [0,02-0,9], p=0,04).

M Zappa et al. (Clichy) montrent une excellente **corrélation entre l'histologie et l'IRM**, notamment en ce qui concerne l'épaisseur pariétale, le degré de prise de contraste au temps tardif, le type de contraste au temps parenchymateux, l'hypersignal relatif en T2 et la présence de fistule et/ou d'abcès.

J Coelho et al., à partir de l'étude **CESAME**, ont enregistré **215 grossesses**. Ils ne notent **aucune augmentation du risque de malformation congénitale** sous thiopurines mais une **augmentation du risque de prématurité et d'hypotrophie** qui est toutefois **non significative**. Les auteurs n'excluent pas que ces 2 sur-risques éventuels soient liés à la sévérité de la MICI justifiant le traitement immunosuppresseur.

H Sokol et al. (Paris) montrent que les **MC interrompant leur traitement par AZA en période de rémission rechutent** plus rapidement que ceux qui le poursuivent (57,3 % vs 17,6 % à 2 ans et 73,3 % vs 44,4 % à 5 ans). La rechute survient dans un délai équivalent que l'AZA ait été pris pendant plus ou moins de 6 ans. Le **risque de rechute est plus élevé chez les hommes et les non fumeurs**.

D Laharie et al. (Bordeaux) signalent que les **MC lumineales et/ou ano-périnéales** n'ayant reçu qu'un traitement d'induction par IFX et ensuite traités par AZA peuvent bénéficier d'un **retraitement par IFX**. Une **réponse est observée chez 80 %**. Ce retraitement est d'autant plus **efficace qu'il est réalisé dans les 12 mois** suivant le traitement initial (92 % vs 61 %).

Treize MC ayant une **sténose intestinale symptomatique** ont été traitées par IFX (n = 9) ou adalimumab (n = 4) et comparées à 22 MC opérées d'emblée. X Treton et al (Clichy) montrent que **les anti-TNF permettent d'éviter une résection intestinale à moyen terme** et qu'ils n'augmentent pas la morbidité post-opératoire.

Les thérapeutiques susceptibles de **modifier la flore intestinale** suscitent de nombreux espoirs, accentués par la mise en évidence récemment du faible taux de *Faecalibacterium prauznitzii* dans la muqueuse iléale des MC. Espoirs qui ne sont pas concrétisés actuellement dans les essais thérapeutiques. P Desreumaux et al. dans une étude multicentrique européenne montre que la souche **Lactobacillus casei DN-114 001 (Lactimel) ne permet pas de prévenir la rechute de la MC opérée**.

S Leblanc et al. ont rapporté 86 **colites inflammatoires sévères** (71 RCH, 15 CI) traitées n'ayant pas répondu à un traitement de 2^{ème} ligne par ciclosporine (Cs) ou IFX et ayant reçu un traitement de 3^{ème} ligne par IFX ou Cs. La probabilité de colectomie était de 39 % à 3 mois, de 59 % à un an et de 63 % à 3 ans (un seul décès par embolie pulmonaire dans les suites de la colectomie). Les auteurs pensent qu'un **traitement de 3^{ème} ligne peut être discuté, au cas par cas, dans les RCH sévères dans des centres experts**.

G Bougnet et al. (Rennes) à partir d'une série de **44 RCH** corticodépendantes, corticorésistantes ou en échec des IS, révèlent que 3 perfusions d'**IFX (S0, S2, S6)** permettent d'**éviter la colectomie chez 70 % des RCH** et que le **facteur prédictif d'échec est l'absence de réponse à S6**.

Gilbert TUCAT

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



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

La cicatrisation muqueuse réduit le risque d'intervention chirurgicale au cours de la MC. F Schnitzler et al.⁽¹⁾ ont comparé 183 patients ayant répondu à une induction par infliximab (IFX). Une cicatrisation muqueuse a été obtenue chez **79,6 % des patients qui ont bénéficié d'un traitement par IFX toutes les 8 semaines vs 61 % de ceux qui n'ont eu qu'un traitement à la demande**. Le taux de cicatrisation a été moindre chez les MC sous corticoïdes (37,9 % vs 63,2 %). Dans le suivi, le **taux d'intervention majeure était de 14 % en cas de cicatrisation muqueuse vs 38,4 % en l'absence de cicatrisation muqueuse**.

KJ Schmidt et al.⁽⁴⁾ ont testé chez **15 MC** (13 corticorésistantes, 2 corticodépendantes) l'efficacité d'une injection de **750 mg de cyclophosphamide tous les mois**. Une réponse clinique a été obtenue chez 87 %, **67 % étaient en rémission à la 8^{ème} semaine**, dont 54 % sans corticoïde. La rémission médiane a été de 16 mois (4-40). Les effets secondaires ont été modérés (1 arthrite, 1 érythème noueux, 1 épisclérite).

J Beom Jim et al.⁽³⁾ rapportent une étude de population qui confirme l'augmentation de l'incidence de la RCH en Asie et plus particulièrement en Corée. Ils se sont également intéressés au risque de cancer colorectal (CCR) sur RCH. Entre 1070 et 2005, 7061 cas de RCH ont été recensés et 26 cas de CCR sur RCH. Ainsi la **prévalence du CCR sur RCH est évaluée à 0,37 %** et le risque cumulé de CRC sur RCH par patient est estimé à 0,7 % à 10 ans, 7,9 % à 20 ans et 33,2 % à 30 ans. Le **cancer survient à un âge médian de 49,6 ans après une évolution médiane de la RCH de 11,5 ans**.

A partir d'une cohorte de **709 353 sujets appendicectomisés**, M Frisch et al.⁽⁴⁾ montrent que plus que l'appendicectomie avant l'âge de 20 ans, c'est l'**appendicectomie pour appendicite ou pour adénolymphite qui prévient la RCH**. Dans cette série 1192 patients ont développé une RCH. Lorsqu'une appendicectomie avait été réalisée avant

l'âge de 20 ans alors qu'il n'y avait pas d'appendicite le SIR est de 0,86 tandis qu'il est de 0,45 en cas d'appendicite et de 0,65 en cas d'adénolymphite. Chez les parents de porteurs de MICI, le risque de survenue de RCH n'est pas réduit après appendicectomie sans appendicite (SIR : 1,04) contrairement à ce qui est observé en cas d'appendicite (SIR : 0,49).

Une **infection à C difficile** est plus fréquente dans les centres spécialisés dans les MICI, l'antibiothérapie n'est pas le facteur déclenchant contrairement aux infections à *C difficile* survenant dans un autre contexte. Plusieurs facteurs favorisant ont été évoqués : rôle des immunosuppresseurs (IS), infection latente avant l'hospitalisation, inflammation de la muqueuse... EM Clayton et al.⁽⁵⁾ ont mené une étude prospective pour évaluer la fréquence d'une infection à *C difficile* chez les MICI en rémission, non hospitalisées et ne recevant ni corticoïde, ni antibiotique, ni IS. Ainsi **8,2 % des MICI sont porteurs de C difficile vs 1 % des témoins**. La toxine est plus fréquemment observée au cours de la RCH (9,4 %) qu'au cours de la MC (6,9 %). De façon intéressante les auteurs ont noté que les sérotypes observés sont différents de ceux habituellement en rapport avec une infection nosocomiale. Cette augmentation de la fréquence de *C difficile* au cours des MICI reste mystérieuse. Les auteurs évoquent une sensibilité liée aux troubles de l'immunité, au déséquilibre de la flore microbienne, à l'inflammation chronique. Il est impossible de dire actuellement si la présence de *C difficile* doit être considérée comme un facteur de rechute.

Gilbert TUCAT

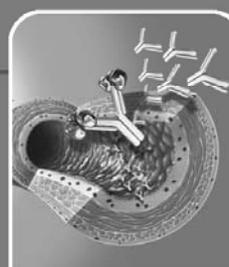
Réf : ⁽¹⁾ Schnitzler F et al. *Infl Bow Dis*. 2009;15:1295-1301; ⁽²⁾ Schmidt KJ et al. *Alim Pharmacol Ther* 2009;29:1230-1239; ⁽³⁾ Beom Jim K et al. *Gastroenterol Hepatol* 2009;24:667-671; ⁽⁴⁾ Frisch M et al. *BMJ*. 2009 Mar 9;338:b716 ⁽⁵⁾ Clayton EM et al. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1162-1169.

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

 **Abbott**
et les maladies inflammatoires chroniques



l'expérience
pour
construire
l'avenir



Si l'efficacité des thiopurines a été prouvée dans la prévention des rechutes de la maladie de Crohn, des incertitudes pour la RCH. JP Gisbert et al. ⁽¹⁾ ont réalisé une méta-analyse à partir de 32 études permettant de compiler 1632 RCH. Globalement l'azathioprine (AZA) ou le 6-MP permettent d'obtenir une rémission chez 65 % des RCH et de la maintenir chez 76 %. Parmi ces 32 études, seules 7 ont comparé l'efficacité de l'AZA/6-MP par rapport au placebo. Dans ce groupe seulement 89 RCH ont été testées pour la mise en rémission : les thiopurines ont été efficaces chez 73 % vs 64 % (OR = 1,59 ; 95 % CI = 0,59-4,29). Pour le maintien de cette rémission (évaluée chez 124 RCH) les résultats sont nettement meilleurs : 60 % vs 37 % (OR = 2,59 ; 95 % CI = 1,26-5,3) avec un nombre de patients à traiter (NNT) de 5 pour éviter une rechute et une réduction du risque absolu de 23 %.

L'intérêt d'associer des immunosuppresseurs (IS) à un traitement par infliximab (IFX) au cours des MICI a été évalué par GR Lichtenstein et al. ⁽²⁾ à partir des essais randomisés concernant la MC (ACCENT 1 et ACCENT 2) et la RCH (ACT 1 et ACT 2) incluant 1383 MICI. Ils notent que dans ces essais 40 % des MICI recevaient des IS, mais l'efficacité thérapeutique, le taux d'infection a été identique chez les MICI recevant un traitement d'entretien par IFX qu'il y ait ou non un traitement concomitant par IS. La concentration sérique en IFX n'a pas été modifiée par la prise d'IS. Toutefois la co-prescription d'IS a permis de réduire le taux de réaction lors de la perfusion et l'immunogénicité.

L'équipe de Hanauer (Aliment Pharmacol Ther. 2005;22:441-6.) avait déjà montré que l'adjonction d'allopurinol permettait d'obtenir une réponse clinique chez les MICI ne répondant pas à un traitement par 6-MP. Y Leung et al. ⁽³⁾, de la même équipe, montrent dans une étude rétrospective chez 25 MICI que l'allopurinol entraîne une augmentation significative du taux de 6-TGN qui a permis une réduction de la corticothérapie médiane de 19,8 à 5,3 mg/j. Parmi les 13 patients suivis plus de 12 mois, tous restaient en rémission clinique et aucun n'a présenté de thrombopénie ou d'anomalies marquées du bilan hépatique.

S Schneeweiss et al. ⁽⁴⁾ à partir d'une cohorte de 10 662 MICI suivies en Colombie Britannique entre 2001

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

et 2006 ont évalué le risque d'infection bactérienne sérieuse en fonction du traitement institué. Dans cette cohorte, le taux d'infection bactérienne a été de 3,8 pour 1000 années-MICI traitées par IS vs 7,4 chez celles traitées par IFX. Une infection par *C. difficile* a été observée chez 0 pour 1000 années-patients en cas de traitement par IFX (521) vs 14 pour ceux traités par corticoïdes. Ainsi les auteurs considèrent qu'un traitement par IFX n'augmente pas significativement le risque d'infection. Par contre l'instauration d'une corticothérapie augmente le risque d'infection par *C difficile*.

Si le sur-risque de thrombose veineuse est bien établi au cours des MICI, il n'en est pas de même sur l'éventuel sur-risque de thrombose artérielle. C Ha et al ⁽⁵⁾, à partir d'une cohorte rétrospective montre qu'il existe dans cette population une augmentation du risque d'ischémie mésentérique aigue (HR = 11,2 P < 0,001). Par contre les auteurs ne retrouvent globalement pas d'augmentation du risque d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral par rapport à une population témoin. Toutefois les femmes atteintes de MICI âgées de plus de 40 ans ont un sur-risque significatif (HR = 1,6, P < 0,003).

Une infection par cytomégalovirus (CMV) peut-être à l'origine d'une corticorésistance au cours de la RCH. K Ayre et al. ⁽⁶⁾ ont réalisé une étude de la littérature et notent qu'une infection à CMV, définie comme une antigénémie positive ou une sérologie positive, est fréquente chez les RCH sous corticoïdes et est source de corticorésistance (41,66 % vs 61 % chez les corticorépondeurs). Les auteurs insistent sur la recherche systématique d'inclusions nucléaires typiques sur les biopsies surtout à l'occasion d'une rechute puisque une atteinte intestinale primitive à CMV est exceptionnelle chez les sujets immunocompétents.

Gilbert TUCAT

Réf : ⁽¹⁾ JP Gisbert et al. Aliment Pharmacol Ther 2009;30:126-37; ⁽²⁾ GR Lichtenstein et al. Aliment Pharmacol Ther 2009;30:210-226; ⁽³⁾ Y Leung et al. JCC 2009;3:162-167; ⁽⁴⁾ S Schneeweiss et al. Aliment Pharmacol Ther 2009;30: 253-264; ⁽⁵⁾ Ha C et al. Am J Gastroenterol 2009;104:1445-1451; ⁽⁶⁾ Ayre K et al. JCC 2009;3:41-148

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

L'AGA reste avec l'UEGW une des grandes messes de la gastroentérologie. Cette année la présence française à Chicago était plus réduite que par le passé. Les publications concernant les MICI restent très nombreuses, d'intérêt et de niveau inégal. Nous n'avons sélectionné pour ce numéro de la Lettre MICI que ceux qui nous ont le plus marqué. Un résumé plus exhaustif sera très prochainement en ligne sur le site du CREGG (www.cregg.org).

Ph Seksik et al. évoquent que les **immunosuppresseurs au cours des colites inflammatoires pourraient réduire le risque de cancer rectocolique (CRC)**. Entre 2004 et 2007, 36 cas incidents de CRC et 21 dysplasies de haut grade ont été observés dans la cohorte française CESAME comportant 19 486 MICI, soit un taux d'incidence (SIR) de 2. Si on ne considère que les patients ayant une colite étendue évoluant depuis plus de 10 ans, le SIR passe à 6,3. A noter surtout que les MICI ne recevant pas de traitement par thiopurine ont 3,5 fois plus de risque de développer une néoplasie. Signalons toutefois l'absence d'information concernant les doses utilisées, la durée de traitement ainsi que la prise concomitante éventuelle de 5-ASA.

Lors de l'UEGW de Vienne avaient été présentés les résultats à 23 semaines de **SONIC**, essai multicentrique portant sur 508 MC modérées à sévères naïfs d'immunosuppresseur ou d'infliximab (IFX). WJ Sandborn et al. ont rapporté les résultats à 50 semaines qui sont comparables avec **une rémission sans corticoïdes chez 46,2 % des MC sous IFX + AZA, 34,9 % des MC sous IFX et 24,1 % des MC sous AZA**. A noter que chez les patients ayant à l'inclusion une **CRP > 8 mg/l et des lésions endoscopiques, un taux de rémission de 50 % pour l'association IFX + AZA** vs 41,5 % et 22,7 % pour les MC traitées respectivement par IFX seul et AZA seul. Les auteurs pensent que la supériorité de l'association est plus due à un effet additif qu'à une réduction de l'immunogénicité.

Les premiers résultats de l'essai **EXTEND, visant à évaluer l'efficacité de l'adalimumab (ADA) sur la cicatrisation muqueuse** au cours de la MC ont été présentés par P Rutgeerts et al. Sur 129 MC inclus, une **cicatrisation muqueuse complète est obtenue à 52 semaines chez 24 % des patients** ayant reçu après l'induction un traitement d'entretien par 80 mg d'ADA toutes les 2 semaines contre 0 % de ceux qui n'ont reçu

que le traitement d'induction. L'amélioration endoscopique a également été évaluée sur le CDEIS qui est inférieur à 4 chez 25 % des MC ayant un traitement d'entretien contre 2 % de celles n'ayant reçu que le traitement d'induction.

Beaucoup de publications concernant la détection de la dysplasie. TA Ullman a rappelé que ce dépistage avait 2 objectifs : réduire la mortalité par CRC et le nombre de colectomies inutiles. La **chromoendoscopie à l'indigo carmin ou au bleu de méthylène doit devenir systématique**. Le NBI et le FICE ne sont pas efficaces dans la détection de la dysplasie au cours des MICI. Mais la chromoendoscopie nécessite une **préparation impeccable, une réduction du péristaltisme, l'ensemble du côlon doit être coloré**, permettant des biopsies ciblées. FJ van de Broeck et al. (Amsterdam) considèrent que les biopsies systématiques sont inutiles en cas de côlon d'aspect normal. Elles gardent leur place en cas de côlon cicatriciel et de pseudopolypes et elles doivent être systématiques au pourtour de toute zone suspecte. **Les biopsies ciblées ont une rentabilité 3 à 5 fois supérieure aux biopsies systématiques**. J Katz et al. (New York) distinguent les patients à haut risque de dysplasie (antécédent de dysplasie, d'adénome ou ayant une cholangite) des patients à faible risque. Ils montrent également la supériorité des biopsies ciblées chez les patients à faible risque. De là à dire qu'en cas de dépistage négatif chez un patient à faible risque l'intervalle entre 2 coloscopies peut être augmenté il n'y a qu'un pas que TA Ullman (New York) franchit : coloscopie annuelle chez les MICI à haut risque, tous les 5 ans chez celles à faible risque.

Les multiples **scores cliniques ou endoscopiques utilisés dans l'évaluation de l'activité de la RCH ont une mauvaise reproductibilité** notent AJ Walsh et al. (Oxford) avec des discordances inter-observateurs qui peuvent atteindre 20 %. S Travis et al. ont évalué les différents items endoscopiques afin d'apprécier l'activité de la RCH (59 enregistrements interprétés par 30 spécialistes des MICI) Une bonne concordance inter-observateur, n'est observée que pour la vascularisation, la présence de mucopus, de sang, d'érosions et d'ulcérations, éléments qu'un groupe international va utiliser pour créer un nouveau score endoscopique reproductible.

Gilbert TUCAT

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



GAS-06/03-08



Un allié dans le temps...

Après **résection iléocolique** la coloscopie systématique entre le 6 et le 12^{ème} mois est recommandée pour dépister précocement une récurrence. N Pallotta et al. ⁽¹⁾ en comparant les résultats de l'**échographie et de la coloscopie** chez 56 MC ayant subi une résection iléo-colique droite avaient montré lors de la DDW 2009 que la sévérité des lésions endoscopiques était étroitement corrélée à l'épaississement pariétal noté à l'échographie : **une épaisseur pariétale supérieure à 3,5 mm signe récurrence endoscopique**. S Koilakou et al. ⁽²⁾ dans une étude portant sur 29 MC opérées trouvent que **IRM et coloscopie ont une valeur prédictive de récurrence identique**. CA Lamb et al. ⁽³⁾ dans une étude prospective sur 13 patients se sont intéressés aux marqueurs fécaux. Ils montrent que **la calprotectine et lactoferine fécales** chez les patients ayant une MICI bénigne à modérée permettent d'identifier les patients ayant une **récurrence endoscopique** et sont plus fiables que d'autres marqueurs en particulier la CRP.

La **sargramostime** (GM-CSF : granulocyte macrophage-colony-stimulating factor) glycoprotéine sécrétée par les macrophages, les lymphocytes T, les cellules endothéliales, les fibroblastes est utilisée pour accélérer la récupération du système myéloïde après transplantation de moelle osseuse et traiter les leucopénies induites par la chimiothérapie. Au cours de la maladie de Crohn, JR Korznik et al. ⁽⁴⁾ avaient montré que, si le GM-CSF ne permettait pas de réduire significativement le CDAI de 70 points à 8 semaines par rapport au placebo, il permettait par contre une réduction de la sévérité de la maladie et une amélioration de la qualité de vie. Dans un essai de phase 2, randomisé en double aveugle contre placebo chez 129 MC, JF Valentine et al. ⁽⁵⁾ montrent que la **sargramostime permet d'obtenir**, à S22, plus fréquemment **une rémission sans corticoïdes** que la placebo (18,6 % vs 4,9 %). A noter des **effets**

secondaires : douleurs musculaires, douleur au point d'injection et dyspnée.

Moffatt DC et al. ⁽⁶⁾ dans une enquête portant sur 132 patientes porteuses de MICI (90 MC, 42 RCH) montrent que l'**allaitement est plus fréquent** chez ces patientes que dans la population générale (83 % vs 7,1 %), l'allaitement a été supérieur à 24 semaines chez 56,1 %. Le **taux de poussées** dans l'année suivant l'accouchement a été de **26 % chez les MICI qui avaient allaité vs 29,4 % chez celle qui avaient préféré l'allaitement artificiel**. Le risque de poussée n'était lié ni à l'âge de la conception, ni à la durée de la MICI ni au statut socioéconomique.

Une étude rétrospective menée par le groupe ECCO⁽⁷⁾ a voulu apprécier l'évolution des **MICI hospitalisées et infectées par C difficile traitées par antibiotiques ou par l'association antibiotiques-immunomodulateurs** (corticoïdes à plus de 20 mg/j, thiopurines, ciclosporine, anti-TNF). Sur 155 MICI (59 % de RCH), 104 (67 %) ont été traitées par l'association. **Un décès ou une colectomie** a été nécessaire dans les 3 mois de l'admission chez **12/104 (12 %)** des MICI traitées par l'association vs 0/51 des MICI traitées par antibiotiques seuls (P= 0,01). **Les risques sont accrus si 2 voire 3 immunomodulateurs sont utilisés**. A noter que, comme chez les patients n'ayant pas de MICI, l'infection par *C difficile* récurrence plus fréquemment en cas d'utilisation d'anti sécrétoires.

Gilbert TUCAT

Réf : ⁽¹⁾ N Pallotta et al. *Gastroenterology* 2009;136 (Suppl 1):652; ⁽²⁾ S Koilakou et al. *Infl Bowel Dis* 2010;16:198-203; ⁽³⁾ CA Lamb et al. *British Journal of Surgery* 2009; 96: 663-674 ; ⁽⁴⁾ S JR Korznik et al. *N Engl J Med* 2005;352 :2193-2201; ⁽⁵⁾ JF Valentine et al. *Gut* 2009;58:1354-1362 ; ⁽⁶⁾ Moffatt DC et al. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2517-2523; ⁽⁷⁾ Ben-Horin S et al. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:981-987

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

L'infliximab (IFX) permettrait de réduire le taux de colectomie au cours des RCH modérées à sévères. C'est ce que rapportent WJ Sandborn et al. ⁽¹⁾ à partir des essais ACT-1 et ACT-2. Ainsi, sur 630 RCH ayant reçu soit un placebo soit de l'IFX à S0, S2, S6 puis toutes les 8 semaines, ils observent que l'incidence cumulée de colectomie à un an est de 10 % dans le groupe IFX vs 17 % pour le groupe placebo, d'où un risque absolu de 7 %. Ceci va à l'encontre d'autres résultats dont ceux de Slattery et al. ⁽²⁾ et de A Aratari et al. ⁽³⁾ qui montraient que l'IFX réduisait simplement le nombre de colectomies non programmées.

Les immunosuppresseurs (IS) peuvent modifier l'histoire naturelle de la MC. C'est ce que tentent de démontrer MF Pico et al. ⁽⁴⁾ dans une étude rétrospective portant sur 159 MC. Ils observent que les MC non sténosantes, non perforantes ayant bénéficié d'un traitement immunosuppresseur précoce ont moins de risques d'être opérées (HR ; 0,41 ; 95 % : 0,21-0,81) que celles dont le traitement IS a été retardé. Avant de conclure définitivement une étude prospective serait souhaitable.

Dans un essai randomisé réalisé chez 362 RCH quiescentes, AU Dignass et al. ⁽⁵⁾ montrent, qu'à un an, 70,9 % des RCH prenant 2g de mesalazine en une prise restent en rémission vs 58,9 % de celles qui prennent 1g de mésalazine 2 fois par jour. Cette supériorité de l'effet d'une prise unique ne semble pas s'expliquer par une meilleure compliance (pas de différence significative entre les 2 groupes) mais peut-être par une plus forte concentration de mésalazine. La tolérance elle n'a pas été significativement différente dans es 2 groupes.

C Pantera et al. ⁽⁶⁾ montrent dans une étude randomisée en double aveugle que 2,4 g de MMX-5-ASA en une prise est aussi efficace dans le maintien de la rémission des colites gauches que 2 prises de 1,2 g de 5-ASA (rémission clinique : 68 % vs 65,9 %, rémission clinique et endoscopique : 60,9 % vs 61,7 %). Compte tenu des résultats de AU Dignass et al. on aurait aimé une comparaison entre 2

prises uniques pour savoir si le MMX (membrane double couche permettant une libération progressive du 5-ASA dans le côlon non disponible actuellement en France) était un progrès essentiel.

Et si l'appendicectomie guérissait la RCH ! C'est ce qu'évoquent TD Bolin et al. ⁽⁷⁾ dans un essai portant sur 30 adultes ayant une rectite (durée médiane d'évolution : 5 ans). Les auteurs constatent au décours de l'appendicectomie, une amélioration progressive à partir du 3^{ème} mois du score d'activité chez 90 % des RCH. Douze mois après l'appendicectomie, disparition complète des symptômes chez 12/30 (40 %) des RCH permettant l'arrêt de tout traitement et le maintien de la rémission durant le suivi médian de 9 mois. Ni l'âge, ni le sexe, ni l'ancienneté de la RCH, ni la présence d'un aspect inflammatoire de l'orifice appendiculaire, ni l'histologie de l'appendice ne sont des facteurs prédictifs de guérison.

En partant de l'hypothèse que l'utilisation de 5-ASA permet de prévenir la survenue d'un cancer colorectal (CRC) au cours de la RCH, JH Rubenstein et al. ⁽⁸⁾, et en utilisant un modèle mathématique, montrent que, si une chimioprévention par 5-ASA est instituée, une surveillance endoscopique tous les 2 voire 3 ans peut-être envisagée. Une telle démarche permettrait de limiter le nombre d'endoscopies avec une réduction minimale de QALY (Quality-Adjusted Length of Life) tandis qu'une surveillance annuelle chez des RCH sous 5-ASA augmente le coût de la surveillance d'environ 1 million de dollars par QALY gagnée.

Gilbert TUCAT

Réf : ⁽¹⁾ Sandborn WJ et al. *Gastroenterology* 2009;137:1250-60 ; ⁽²⁾ Slattery E et al. *Gastroenterology* 2009;136(Suppl1):82; ⁽³⁾ Aratari A et al. *Dig Liver Dis* 2008;40:821-26; ⁽⁴⁾ MF Pico et al. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2754-2759; ⁽⁵⁾ Dignass AU et al. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:762-69 ; ⁽⁶⁾ Pantera C et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:908-918 ⁽⁷⁾ Bolin TD et al. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2476-2482; ⁽⁸⁾ Rubenstein JH et al. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2222-32

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

FIVASA
Mésalazine enrobée d'Eudragit S

Comprimé 800mg
Le choix de l'observance

DENOMINATION ET COMPOSITION : FIVASA 800mg (comprimé) : mésalazine 800,00 mg. Excipients : Cf. dictionnaire VIDAL®. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES :** Rectocolite hémorragique (RCH) : traitement d'attaque des poussées légères à modérées et traitement d'entretien. **Maladie de Crohn :** traitement d'entretien. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** RESERVE A L'ADULTE. Voie orale. A répartir en plusieurs prises par jour, au cours des repas. **Rectocolite hémorragique :** Traitement d'attaque : 2 à 4 comprimés par jour. La posologie sera adaptée en fonction de la réponse au traitement. La durée de traitement recommandée est de 4 à 8 semaines. CTJ : 1,51 à 3,01 €. **Traitement d'entretien :** 1 à 2 comprimés par jour. CTJ : 0,75 à 1,51 €. **Maladie de Crohn :** Traitement d'entretien : 3 comprimés par jour. La durée du traitement est limitée à 2 ans. CTJ : 2,26 €. **CONTRE-INDICATIONS :** Hypersensibilité connue aux salicylés. Hypersensibilité connue à l'un des composants. Ne pas utiliser chez l'enfant. **MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS PARTICULIERES D'EMPLOI :** Des néphropathies ont été rapportées. L'hypovolémie constitue un facteur de risque de survenue de ces néphropathies, la réversibilité apparaît dépendre de la durée du traitement. Un calcul de la clairance de la créatinine et une recherche de la protéinurie doivent être réalisés 2 fois par an. Administrer avec prudence chez les patients insuffisants hépatiques. Possibilité de réaction croisée (atteintes hépatiques et réactions d'hypersensibilité) entre la mésalazine et la sulfasalazine. Cf. dictionnaire VIDAL®. **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS :** Cf. dictionnaire VIDAL®. **GROSSESSE :** Cf. dictionnaire VIDAL®. Ne pas dépasser 2 g par jour. **ALLAITEMENT :** Cf. dictionnaire VIDAL®. **EFFETS INDESIRABLES :** Exceptionnellement : néphrites tubulo-interstitielles parfois non réversibles. L'évolution vers une insuffisance rénale ne s'observe qu'en cas d'exposition durable. Pneumopathies interstitielles (initialement une toux fébrile) ; les lésions radiologiques disparaissent en quelques semaines après l'arrêt du traitement. Evolution possible vers une fibrose pulmonaire. Augmentation des transaminases, hépatites. Hypersensibilité avec : fièvre, céphalées, frissons, arthralgies, myalgies, prurit cutané, hyperéosinophilie. Pancréatites aiguës, d'évolution bénigne à l'arrêt du traitement, mais imposant l'arrêt définitif. Atteinte des différentes lignées sanguines. Péricardites, plus rarement myocardites, manifestation : douleurs thoraciques et dyspnée ; Rapidement réversibles à l'arrêt du traitement. L'incertitude sur le mécanisme (toxicité directe ou hypersensibilité) contre-indique formellement toute réintroduction. Exceptionnellement : lupus induit par la mésalazine : avec péricardite ou pleuropéricardite accompagné d'éruptions cutanées ou d'arthralgies. Ces phénomènes peuvent survenir même quand l'effet du traitement est favorable. Cf. dictionnaire VIDAL®. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES :** Cf. dictionnaire VIDAL®. **PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION :** à conserver à température ne dépassant pas 25°C et dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité. **AMM :** 358 568-5 (2002) : 90 comprimés sous plaquettes thermoformées. **PRIX :** 67,79 €. Remb. Sec. Soc (65 %) - Collect. **NORGINE PHARMA :** 87, avenue de la Grande Armée 75782 PARIS Cedex 16. Tél. : 01 44 17 48 88.



A lors que la **pandémie de grippe A (H1N1)** est présente en France et suscite de nombreuses inquiétudes chez les patients immunodéprimés, en particulier ceux traités pour des MICI, JF Rahier et al. ⁽¹⁾ tentent, à partir d'une recherche bibliographique de donner quelques recommandations. Ils confirment que les patients immunodéprimés du fait de leur maladie ou d'un traitement immunosuppresseur sont susceptibles de développer des complications à l'occasion d'une grippe A (H1N1). Ils préconisent donc la **vaccination** dès que celle-ci sera possible, un **traitement antiviral** prophylactique chez les patients exposés ou infectés. La **vaccination anti-pneumococcique** est également recommandée ainsi que la vaccination contre la grippe saisonnière. En cas d'infection sévère, ils recommandent, si cela est possible, l'arrêt du traitement immunosuppresseurs.

GY Melmed et al. ⁽²⁾ rappellent l'importance des **mises à jour vaccinales** avant toute mise en route d'un traitement immunosuppresseurs ou par anti-TNF au cours des MICI. Ils ont évalué l'immunisation obtenue avec le vaccin pneumococcique PSV-23 chez 20 MICI traitées par anti-TNF et immunosuppresseurs (IS), 25 MICI traitées par IS et 19 MICI n'ayant pas d'IS et/ou d'anti-TNF. Ils montrent que **la réponse vaccinale n'est que de 45 % dans le groupe anti-TNF-IS, 80 % dans le groupe IS** contre 85 % dans le groupe n'ayant ni IS ni anti-TNF.

L'infection par **Helicobacter Pylori** (HP) aurait un **effet protecteur** contre les maladies auto-immunes. HP limiterait la réponse inflammatoire. J Luther et al. ⁽³⁾ à partir des données bibliographiques disponibles ont réalisé une méta-analyse de laquelle il ressort que l'infection par HP est moins fréquente au cours des MICI que dans la population générale (27,1 % vs 40,9 %). Les auteurs mettent toutefois en garde vis à vis de conclusion trop hâtive car les études publiées sont très hétérogènes et que des biais de publication sont possibles mais l'idée reste séduisante.

En comparant une série de 140 MC à 43 témoins, MA Schoepfer et al. ⁽⁴⁾ montrent qu'il existe une **corrélation étroite entre le score endoscopique et la calprotectine fécale** (coefficient de corrélation de Spearman $r = 0,75$),

moins bonne qu'avec la CRP ($r = 0,53$), le nombre de leucocytes ($r = 0,42$) et le CDAI ($r = 0,38$). Ainsi seule la calprotectine a été capable de distinguer une MC inactive d'une MC modérément active. Des lésions endoscopiques actives sont présentes chez 87 % des MC ayant un taux de calprotectine $> 70 \mu\text{g/g}$.

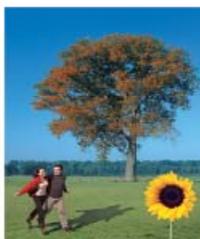
T Molnar et al. ⁽⁵⁾ estiment que dans 5 à 15 % des coloscopies réalisées dans le cadre du bilan d'une MC, l'iléoscopie n'est pas réalisée. Pourtant elle est impérative. En effet à partir d'une série de 100 MC, ils montrent que chez **30 patients ayant une valvule iléocolique normale, 13,3 % avaient en fait des lésions sévères du grêle terminal**, 26 % des lésions modérées, 60 % des lésions minimales.

La **vidéo-capsule endoscopique** (VCE) est un progrès technologique indiscutable. S O'Donnell et al. ⁽⁶⁾ rapportent l'expérience d'un centre tertiaire sur une période de 2 ans. Vingt six examens par VCE ont été réalisés, 15 pour MC connue (dont 5 MC coliques), 5 pour suspicion de MC, 3 pour iléite non spécifique, 3 pour pochites. Ils ont observé un taux plus élevé de rétention (4) que ce qui est habituellement publié malgré un transit du grêle préalable à la VCE. Un seul cas a nécessité un geste chirurgical, les 3 autres ont cédé à un traitement par corticoïdes en moins de 48 heures. La VCE a permis d'identifier plus de lésions du grêle que le scanner et le transit du grêle. Les auteurs estiment qu'un examen par VCE **doit être réalisé avant toute résection du grêle**, qu'il pourrait également être envisagé afin de documenter la cicatrisation muqueuse qui devient un objectif thérapeutique à l'ère des biothérapies et **avant une colectomie pour colite indéterminée afin d'écartier une MC**. Les auteurs insistent sur la nécessité d'informer le patient sur le risque de rétention qui pourrait déboucher sur une intervention chirurgicale et de ne pas réaliser de VCE chez les patients refusant l'idée d'une intervention.

Gilbert TUCAT

Réf. : ⁽¹⁾ JF Rahier et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:5-10; ⁽²⁾ Melmed GY et al. *Amer J Gastroenterol* 2009;105:148-154; ⁽³⁾ Luther J et al. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:1077-1084; ⁽⁴⁾ Schoepfer MA et al. *Amer J Gastroenterol* 2009;105:162-169; ⁽⁵⁾ Molnar T et al. *JCC* 2009;3:287-290 ⁽⁶⁾ O'Donnell S et al. *JCC* 2009;3:282-286

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...

L'équipe de Louvain ⁽¹⁾ publie sa série de 237 **dilatations endoscopiques pour sténose** au cours d'une maladie de Crohn. Il s'agit de la plus importante série publiée à ce jour puisqu'elle concerne 237 dilatations effectuées chez 138 MC durant une période de 12 ans. La sténose, anastomotique chez 84 % des MC, était inférieure à 5 cm. Au moment de la dilatation, 87 % des MC étaient traitées, 47 % recevaient des immunosuppresseurs. Les dilatations ont été réalisées à l'aide de ballon Rigiflex (longueur 8cm, diamètre 18 mm), le ballon était rempli d'eau sous contrôle visuel et gonflé progressivement jusqu'au diamètre maximum pendant 2 mn. **La dilatation a été efficace initialement dans 97 % des cas.** Après un suivi médian de 5,8 ans, une récurrence symptomatique a justifié une nouvelle dilatation dans 46 % des cas et un geste chirurgical dans 24 % des cas. Chez les 56 MC qui ont subi une **2^{ème} dilatation**, celle-ci est restée **efficace** jusqu'à la fin de la période de suivi dans **52 % des cas**. La rechute est survenue 12,5 mois après la première dilatation, 8 mois après la seconde dilatation. Ni la CRP, ni le score endoscopique de Rutgeerts n'étaient prédictifs d'une récurrence. A noter que parmi les patients qui ont rechuté après une 1^{ère} dilatation, 71,4 % étaient sous 5-ASA, 44,2 % sous AZA, 47,8 % sous anti-TNF, 50 % sous budésonide mais 47,4 % ne recevaient pas de traitement (P = 0,01 pour 5-ASA vs autres groupes). Des effets secondaires sévères ont été observés au cours de 12/237 dilatations (5,1 %), 5 hémorragies, 1 syndrome douloureux, 6 perforations (dont une révélée 1 heure après la dilatation). Toutes les perforations ont nécessité une résection intestinale.

P Vergauwe et al. ⁽²⁾ ont repris les résultats de l'essai Step-up Top-Down ⁽³⁾ regroupant 133 MC pour évaluer l'effet de la cicatrisation muqueuse sur l'évolution de la maladie. Dans cette série, 49 MC avaient subi une coloscopie 2 ans après l'inclusion, 46/49 ont été revus 3 à 4 ans après l'inclusion. **La cicatrisation muqueuse** (score endoscopique = 0) **après 2 ans de traitement était le seul facteur prédictif de réponse prolongée** à 3 et 4 ans. Il

était présent chez 70,8 % MC en rémission vs 27,3 % de ceux qui avait un score > 0 (p = 0,036 ; OR 4,352 (95 % CI 1,10-17,22)). A noter que **15/17 patients qui avaient une cicatrisation muqueuse à 2 ans restaient en rémission sans IFX à 3 et 4 ans.**

En comparant 206 MC ayant débuté dans l'enfance à 2992 MC ayant débuté à l'âge adulte, B Pigneur et al. ⁽⁴⁾ montrent que les **MC débutant dans l'enfance ont une évolution habituellement plus sévère.** Elles nécessitent plus fréquemment des immunosuppresseurs après 10 ans d'évolution (54 ± 3% vs 45 ± 2%), Les risques cumulés de sténose, de fistule ou de résection n'est pas significativement différent dans les 2 groupes. Toutefois à l'âge de 30 ans, le **risque cumulé de résection étendue est de 48 ± 5%** dans les formes débutant dans l'enfance vs 14 ± 2% dans les formes débutant à l'âge adulte (p < 0,001).

Les auteurs ont comparé 411 femmes souffrant de MICI (204 MC, 207 RCH) à 1644 femmes témoins. Ils n'ont **pas observé de différence dans le nombre de frottis anormaux entre les patientes porteuses de MICI** (19,5 % dont 10,5 % de dysplasie de bas grade et 9 % de dysplasie de haut grade) **et les témoins** (14,6 % dont 7,7 % de dysplasie de bas grade et 6,9 % de dysplasie de haut grade). Les auteurs signalent **l'absence d'impact de la localisation de la maladie, de l'utilisation de contraceptifs oraux et d'immunosuppresseurs.** Seul le **tabagisme semble influencer** puisque les frottis étaient plus fréquemment anormaux chez les fumeuses que chez les anciennes fumeuses et chez celles qui n'avaient jamais fumé (27,4 % vs 11,4 %).

Gilbert TUCAT

Réf : ⁽¹⁾ C Thienpont et al. *Gut* 2010;59:320-324; ⁽²⁾ F Baert et al. *Gastroenterology* 2010;138:463-468; ⁽³⁾ G d'Haens et al. *Lancet* 2008;371:660-667; ⁽⁴⁾ B Pigneur et al. *Inflam Bowel Dis* 2010;16:953-961; ⁽⁵⁾ CW Lees et al. *Inflam Bowel Dis* 2009;15:1621-29.

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

Gastro-entérologue Hépatologue Endoscopiste Proctologue

AXCAN PHARMA au service de la Gastro-entérologie

AXCAN PHARMA
Route de Bû - 78550 Houdan
Tél. : (33) 01.30.46.19.00
Fax. : (33) 01.30.59.65.47
www.axcan.com

Pour évaluer si l'élévation de la calprotectine est un facteur prédictif de rechute au cours des MICI, V García-Sánchez et al. ⁽¹⁾ ont réalisé une étude prospective chez 135 patients (66 MC, 69 RCH) en rémission depuis au moins 3 mois. **Le taux de calprotectine était significativement plus élevé chez les 30 % de MICI qui ont rechuté** (444 µg/g vs 112 µg/g). En cas d'atteinte colique, la valeur prédictive de la calprotectine était identique au cours de la MC que de la RCH. Dans ce sous-groupe, **un taux de calprotectine > 120µg/g était prédictif de rechute avec une sensibilité de 80 % et une spécificité de 60 %**. Par contre en cas d'atteinte iléale, il ne semble pas que le taux de calprotectine ait une valeur prédictive.

Dans une étude prospective portant sur 83 RCH modérées à sévères, F Parente et al. ⁽²⁾ ont voulu évaluer les valeurs respectives de l'endoscopie et de l'échographe pour apprécier la réponse aux corticoïdes et les risques de rechutes. Cette étude confirme que si, dans les RCH modérées à sévères, la réponse clinique aux corticoïdes évaluée par le score de Truelove est fréquente, une réponse endoscopique est beaucoup moins importante (79 % vs 64 %) et la cicatrisation muqueuse n'est obtenue que chez 34 %. **Ainsi 20 % des RCH asymptomatiques ont des lésions muqueuses**. Un autre point important souligné par les auteurs est que l'absence de cicatrisation muqueuse sous corticoïdes est un facteur prédictif de rechute ou de corticodépendance voire de corticorésistance. Ceci devrait conduire à la réalisation d'un contrôle endoscopique afin de **sélectionner les RCH qui pourraient bénéficier plus précocement d'une alternative thérapeutique** (immunosuppresseurs ou anti-TNF). Entre des mains expertes, **l'échographie pourrait permettre d'éviter la coloscopie** en cas de lésion dépassant le rectum (l'appréciation échographique du rectum étant difficile) en utilisant 2 paramètres : l'épaisseur de la paroi colique et la présence d'une hypervascularisation appréciée au Doppler.

A partir de 5 études regroupant 706 RCH, Z Yang et al. ⁽³⁾ montrent que **l'utilisation d'infliximab (IFX) dans la phase pré-opératoire augmente le risque de complications post-opératoires précoces** (OR 1.80, 95% CI 1.12-2.87) Toutefois le nombre de patients restant trop faible, il n'est pas possible de préciser la nature de ces complications bien que le nombre de complications infectieuses soit plus important (OR 2,24 vs 0,85).

CH Seow et al. ⁽⁴⁾ ont suivi une cohorte de 115 RCH traitées par 3 doses d'IFX suivi d'un traitement d'entretien. Les auteurs notent une rémission chez 32 et 37 % des RCH à S10 et S54. La présence d'IFX sérique était détectable chez 39 % des RCH, tandis que chez celles dont l'infliximabémie était nulle 41 % avaient des anticorps anti-IFX, 20 % n'en avaient pas. **La présence d'IFX dans le sérum était associée à un plus fort taux de rémission (69 % vs 15 %)**, une nette amélioration endoscopique ((76 % vs 28 %). Quarante pour cent des RCH ont été colectomisées et les auteurs constatent que **l'absence de détection d'IFX sérique était un facteur de risque de colectomie** (55 % vs 7 % OR 9,3 ; 95% CI 2,9-29,9 ; p<0,001).

A signaler que le groupe ECCO publie dans le dernier N° du Journal of Crohn and Colitis ⁽⁵⁾ **des aides à la décision dans 296 situations cliniques** pouvant survenir **au cours de la MC** et même un accès internet (www.epact.ch) permettant au praticien de savoir si l'attitude qu'il propose est conforme au panel d'experts.

Gilbert TUCAT

Réf. : ⁽¹⁾ García-Sánchez et al. *JCC* 2010;4:144-152 ⁽²⁾ Parente F et al. *Am J Gastroenterol* 2009;105:1150-1157 ⁽³⁾ Yang Z et al. *Aliment Pharmacol Ther Alim Pharmacol Ther* 2010;31:486-492 ⁽⁴⁾ Seow CH et al. *Gut* 2010;59:49-54; ⁽⁵⁾ *Journal of Crohn's & Colitis* 2009;3: 232-263

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



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