

La place exacte de la **vidéocapsule dans la prise en charge de la maladie de Crohn** (MC) est encore mal définie. Les lésions observées ne sont pas spécifiques et surtout il existe d'importantes variations d'interprétation en fonction des observateurs. C'est pour cette raison que E Gal et al. ⁽¹⁾ ont établi un score comparable au score endoscopique établi par le GETAID (CDEIS) prenant en compte, au niveau du jéjunum et de l'iléon, le degré d'inflammation, l'étendue des lésions et la présence de rétrécissement. Ce score varie de 0 à 24. Dans une étude portant sur 20 MC, ces auteurs israéliens montrent que ce score est reproductible et que la variation inter-observateur est faible. Toutefois comme le CDEIS, il n'existe pas de parallélisme avec les scores d'activité de la MC (CDAI ou Harvey-Bradshaw).

Le risque de récurrence post-opératoire est fonction du mode évolutif de la maladie de la MC. Dans une méta-analyse regroupant 13 études non randomisées (une seule prospective) regroupant 3044 MC (44 % initialement perforante, 56 % non perforantes) et ayant subi plus d'une intervention, Simillis et al. ⁽²⁾ montrent que le taux de récurrence est significativement plus important dans le groupe perforant (HR : 1,50). Toutefois la grande hétérogénéité des patients ne permet pas une conclusion formelle.

A Swaminath et al. ⁽³⁾ rapportent 3 cas de sténose colique au cours de MC ayant résisté aux différents traitements y compris à l'infliximab (IFX) par voie veineuse, mais qui ont répondu à des **injections locales d'IFX réalisées au niveau de la sténose** et en son centre. Cet essai pilote est à rapprocher de celui de L Biancone et al. ⁽⁴⁾ qui utilisaient des injections locales d'IFX dans les récurrences post-opératoires de la MC.

GT Ho et al. ⁽⁵⁾ rapportent **l'expérience britannique de l'utilisation de l'adalumimab**

(ADA) chez 22 MC dont 17 avaient reçu antérieurement de l'IFX mais qui avaient eu des réactions lors de la perfusion (8/17), n'avaient pas répondu (6/17) ou étaient en perte de réponse (3/17). L'analyse actuarielle suivant Kaplan-Meier montre une réponse clinique globale de 68 % à un an. A noter que 3/6 des patients non répondeurs à l'IFX ont pu être mis en rémission par l'ADA, il faut toutefois mentionner 2 complications infectieuses sévères et un cancer du poumon.

Méfions nous des co-prescriptions au cours des MICI. Les patients porteurs de MICI requièrent fréquemment des associations médicamenteuses pour contrôler leur maladie. Certaines associations peuvent être bénéfiques (AZA-IFX, MTX-IFX ...), d'autres par contre sont potentiellement nocives (MTX-ciclosporine, MTX-ciprofloxacine). Il est également essentiel de se méfier des effets secondaires sévères qui peuvent être déclenchés ou exagérés par l'interaction avec d'autres médicaments nécessaires à l'occasion d'une maladie intercurrente : diminution de l'efficacité des 5-ASA en cas de co-prescription d'ampicilline, accentuation de la toxicité du MTX en cas de prise de pénicilline ou de tétracycline, myalgies en cas d'association IPP-MTX, ..., potentialisation de l'AZA en association avec l'allopurinol (proposée par certains en cas d'inefficacité de l'AZA). Ces multiples interactions médicamenteuses sont rapportées dans une excellente revue générale publiée par PM Irving et al. ⁽⁶⁾ dans l'American Journal of Gastroenterology précisant pour chaque association le niveau de preuve.

Gilbert TUCAT

⁽¹⁾ Gal A et al. *Dig Dis Sci* 2008; 53:1933-1937, ⁽²⁾ Simillis C et al. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:196-205, ⁽³⁾ A Swaminath et al. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14:213-216, ⁽⁴⁾ L Biancone et al. *Gastrointest Endosc* 2006; 63 :486-492, ⁽⁵⁾ GT Ho et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27:

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



Toutes les raisons d'être optimiste...



308–315,,⁽⁶⁾ Irving PM et al. *Am J Gastroenterol*
2008; 103: 207-219..

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



Toutes les raisons d'être optimiste...

FERRING
PRODUITS PHARMACEUTIQUES
MALADIES INFLAMMATOIRES
CHRONIQUES DE L'INTESTIN

La survenue d'infections opportunistes reste une hantise lors de l'utilisation des immunosuppresseurs (IS). N. Viget ⁽¹⁾, les infectiologues de Tourcoing et les gastro-entérologues de Lille, dans une revue prochainement dans *Gut*, font le point des connaissances sur **l'épidémiologie, la prévention et le diagnostic des infections opportunistes chez les patients traités par IS**. Les recommandations proposées reposent le plus souvent sur des avis d'expert et des RPC à faible niveau de preuve mais sont indispensables à la pratique clinique.

Les auteurs rappellent que le **sur-risque** d'infection au cours des MICI est **lié à la dénutrition, à l'inflammation, et surtout aux immunosuppresseurs au sens large** (corticoïdes, immunosuppresseurs, anti-TNF). Tous les types d'infections sont concernés, mais **les thiopurines favorisent particulièrement les infections virales** (CMV, VZV, EBV), et **les anti-TNF les infections à germes intra-cellulaires**. L'association des immunosuppresseurs aboutit à une multiplication plutôt qu'à une addition des risques ⁽²⁾.

Avant la mise sous immunosuppresseurs, il convient **d'informer les patients** sur les risques infectieux et leur prévention, établir le **niveau de base des polynucléaires neutrophiles** et des **lymphocytes circulants**, faire un **frottis cervical** chez les femmes, chercher et **traiter des infections** dentaires ou fongiques (candidose orale, vaginale) qui pourraient s'aggraver sous IS, établir les **statuts des infections par le VIH, le VHB et le VHC**. Les **vaccins usuels** doivent être **mis à jour**, et une **primo-vaccination pour l'hépatite B et l'HPV (adolescentes) doit être considérée**. Les auteurs recommandent également une **vaccination anti-grippale annuelle**, et une vaccination **anti-pneumococcique tous les 5 ans**. Chez les patients n'ayant pas d'antécédent personnel de varicelle et chez lesquels la mise sous IS n'est pas urgente, une sérologie est recommandée, et une vaccination par vaccin vivant atténué (qui serait contre-

indiqué sous IS) est conseillée, en respectant un intervalle d'au moins 3 semaines entre la vaccination et le début des IS. Chez les patients ayant séjourné dans les 30 dernières années dans un pays endémique pour l'**anguillulose**, il faut chercher la parasitose (hyperéosinophilie, examen parasitologique des selles, sérologie) et la traiter, si elle est confirmée, par ivermectine. **Avant mise sous anti-TNF**, il faut souligner la **complémentarité entre l'IDR** (sensible et peu spécifique) et le **Quantiféron®** (spécifique et peu sensible) pour la détection des tuberculoses latentes.

Lorsqu'une **lymphopénie <600/µl** survient sous IS, il faut **compter les lymphocytes CD4+**. Tant qu'il y a **moins de 300 CD4+/µl**, il faut faire une **prophylaxie de la pneumocystose** (triméthoprime-sulfaméthoxazole:80-400mg/jour). Une infection par le VIH contrôlée par les associations antivirales n'est pas une contre-indication aux IS.

La partie de la mise au point concernant le diagnostic des différentes infections opportunistes peut difficilement être résumée. Les messages généraux sont que le patient ne doit **pas rester sans contact médical lors d'un symptôme pouvant traduire une infection sous IS**. La prise en charge se fait en partenariat avec le médecin traitant et les spécialistes d'organes (infectiologues, pneumologues, neurologues) en fonction de la présentation clinique. Enfin, en ce qui concerne les **infections à CMV** qui peuvent aggraver les lésions de MICI, les auteurs insistent sur le rôle clé de la **recherche des inclusions sur les biopsies** et sur l'utilité émergente des méthodes de quantification de la réactivation systémique de l'infection (**PCR, antigénémie**), habituellement associée aux lésions intestinales.

Laurent BEUGERIE

Réf : ⁽¹⁾ Viget N et al., *Gut* 2008;57:549-558
⁽²⁾ Toruner M et al. *Gastroenterology* 2006 ;130 :A71

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.



FIV/C1/405

Différentes études épidémiologiques affirment que le potentiel évolutif des MICI est plus sévère chez l'enfant que chez l'adulte. D Turner et al.⁽¹⁾, à partir de leur série de 99 **poussées sévères de RCH chez l'enfant**, ont cherché à établir les **facteurs prédictifs de non-réponse à la corticothérapie par voie veineuse**. Ils montrent après analyse multivariée qu'à J3 et J5 seuls la CRP et le nombre de selles nocturnes sont significatifs. L'indice d'activité des RCH pédiatriques⁽²⁾ (PUCAI) est également un facteur prédictif essentiel : PUCAI > 45 à J3 pour sélectionner les non-répondeurs, PUCAI > 70 à J5 pour passer au traitement de 2^{ème} ligne.

La ciclosporine (Cs) est un traitement efficace des colites graves corticorésistantes permettant une réponse dans 80 % des cas mais le **nombre d'effets secondaires est élevé**. MB Sternthal et al.⁽³⁾ ont repris leur 111 MICI (64 RCH et 47 MC) traitées par Cs. Tous les patients ont initialement été traités par 4mg/kg/j par voie veineuse suivi d'un relais par 8 mg/kg/j par voie orale ajusté en fonction de la créatinine. Ils montrent que les effets secondaires sont fréquents. Des effets secondaires sévères sont survenus chez 15,3 % des MICI dominés par la néphrotoxicité conduisant à l'arrêt du traitement chez 5,4 %. Les infections sévères ont été observées chez 6,3 %, des crises comitiales chez 3,6 %, un choc anaphylactique et 2 décès. Des effets secondaires moins sévères sont rapportés fréquemment : paresthésies (51 %), hypomagnésémie (42 %), hypotension (39 %), céphalées (23 %), anomalies du bilan hépatique (19 %), mais aussi infections mineures, hyperkaliémie, gingivite... Ces résultats conduisent les auteurs à faire une mise en garde et à conseiller **l'utilisation de la Cs uniquement dans les centres tertiaires**.

Dans une étude rétrospective, DJ Dinter et al.⁽⁴⁾ ont évalué, au niveau de l'iléon terminal et du côlon, chez 60 MC, **les corrélations entre l'endoscopie, l'histologie et l'hydroIRM sans préparation colique**. Une concordance entre les différents examens a été observée dans 73 % des

cas, la meilleure concordance a été observée au niveau de l'iléon terminal et de l'anastomose chez les patients opérés. La comparaison des différentes techniques révèle des spécificités comparables (80 %) et des sensibilités de l'ordre de 65 % pour IRM vs endoscopie et IRM vs histologie mais un peu meilleure pour endoscopie vs histologie (78 %). Une étude contrôlée serait la bienvenue.

Le rôle de l'alimentation au cours des MICI est toujours source de débat. Après avoir montré dans une étude pilote qu'**une alimentation pauvre en fibres, en graisses et en hydrates de carbone permet une amélioration des lésions muqueuses au cours de la MC** dès la 4^{ème} semaine, G Bartel et al.⁽⁵⁾ ont réalisé une étude randomisée portant sur 18 MC modérées : 8 MC ont suivies un régime, 10 ont poursuivi une alimentation classique. Une **amélioration des lésions muqueuses** (évaluée par endoscopie et IRM) faiblement significative ($p = 0,027$) a été obtenue **à la 6^{ème} semaine**. A suivre...

Mentionnant l'excellente revue générale de RB Sartor⁽⁶⁾ dans Gastroenterology sur **l'influence de la flore bactérienne au cours des MICI** dans laquelle sont abordés les différents mécanismes par lesquels la flore microbienne peut intervenir dans le déclenchement du processus inflammatoire et sur les perspectives thérapeutiques qui pourraient en découler. Le rôle de la microflore intestinale est également abordé dans un article du New England⁽⁷⁾, peut-être pas si visionnaire. AG Hecht y rapporte des travaux de colite expérimentale chez la souris dans lequel **la flore est impliquée dans la genèse, l'entretien et même la transmission de la colite**.

Gilbert TUCAT

Réf : ⁽¹⁾ Turner D et al. *Gut* 2008; 57: 331-338; ⁽²⁾ Turner D et al *Gastroenterology* 2007;133:423-32; ⁽³⁾ Sternthal MB et al. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:937-943; ⁽⁴⁾ Dinter DJ et al. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43:207-216; ⁽⁵⁾ Bartel G et al. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:374-382; ⁽⁶⁾ Sartor RB *Gastroenterology* 2008; 134:577-594; ⁽⁷⁾ Hecht AG. *N Engl J Med* 2008; 358:528-530

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



Dans une étude rétrospective portant sur 65 femmes souffrant de MICI (20 RCH, 45 MC), SV Kane et al. ont voulu préciser si **la ménopause était susceptible d'influer sur le cours de la MICI**. Les auteurs ont constaté une poussée chez 35 % des MICI dans la période pré-ménopausique et chez 38 % dans les 2 années suivant la ménopause. La différence n'est pas significative. Par contre un **traitement hormonal substitutif réduit de 82 % le risque de rechute** (risque relatif exprimé en hazard ratio = 0,18), cet effet est d'autant plus protecteur que le THS est prolongé (HR = 0,45 pour un THS < 1 an vs 0,20 si THS > 2 ans).

La déviation du métabolisme de l'AZA ou du 6-MP vers la formation de 6-MMP et non de 6-TGN peu expliquer l'inefficacité du traitement immunosuppresseur. La co-prescription d'allopurinol peut aider. Cette solution, déjà proposée par MP Sparrow et al.⁽²⁾ est rapportée par TN Witte⁽³⁾ al. chez 4 MICI corticorésistants chez qui le 6-MP était inefficace. **L'adjonction d'allopurinol à du 6-MP a permis d'obtenir un taux optimal de 6-TGN**. Chez 3 un sevrage en corticoïdes a pu être obtenu. Chez 2 une leucopénie réversible a été observée. Ainsi l'utilisation d'allopurinol est possible en cas d'échec d'un traitement par AZA ou par 6-MP (si un taux optimum de 6TGN, avec élévation importante de 6-MMP ne peut être obtenu) mais **la prudence est de rigueur**.

Mentionnons la publication par G d'Haens et al.⁽⁴⁾ dans le Lancet de l'étude, déjà rapportée lors de l'AGA 2005 par D Hommes, comparant les résultats du **step-up et top-down**. A un an, 61,5 % des patients du groupe top-down était en rémission sans corticoïde versus 30,8 % des patients du groupe step-up. **A un an les taux sont respectivement que 61 % vs 42 %**. Comme le précise W Sandborn, dans un éditorial, il convient d'attendre les résultats de l'essai prospectif SONIC qui compare, chez 500 MC naïfs, l'AZA, l'IFX et l'association de ces 2 traitements pour définir le meilleur algorithme thérapeutique.

L'étiologie de la **pouchite chronique** reste mystérieuse. On invoque l'ischémie muqueuse, un diagnostic méconnu de MC, voire une maladie inflammatoire autonome parfois associée à une inflammation étendue du grêle. C Calabrese et al.⁽⁵⁾ ont voulu **évaluer l'effet de l'IFX** (5 mg/kg à S0, S2 et S6),

par endoscopie et vidéo-capsule (VCE), chez 10 RCH ayant subi une AIA et souffrant de pouchite chronique avec lésions iléales. A 10 semaines : 90 % des patients étaient en rémission clinique, chez 80 % une guérison muqueuse, affirmée par endoscopie et VCE, a été obtenue. Malgré l'affirmation des auteurs, on est en droit de se demander s'il ne s'agissait pas initialement de MC !!!

Dans une revue générale, S O'Donnell et al.⁽⁶⁾ reprennent toutes les études publiées sur la sécurité des **anti-TNF durant la grossesse au cours des MICI**. Les données restent encore insuffisantes et concernent essentiellement l'infliximab (IFX), environ 150 cas publiés au cours des MICI. Les auteurs préconisent une prescription au cas par cas et limitée aux patientes ayant une maladie sévère chez lesquelles seuls les anti-TNF ont été capables de permettre l'induction et le maintien de la rémission. L'arrêt des anti-TNF au 3^{ème} trimestre de la grossesse doit être envisagé compte tenu du passage plus important de l'IFX à travers le placenta à partir de ce terme. Les données concernant l'adalimumab sont moins nombreuses (une dizaine de cas rapportés au cours de MC). Quant au certolizumab, grâce à son fragment pégylé, il aurait l'avantage d'un passage moindre à travers le placenta comme cela a été montré chez l'animal mais il n'y a pas de données chez l'humain. Il est bien évident que l'information des patients reste essentielle et doit être faite avant la conception. Les répercussions de la grossesse sur l'évolution de la MICI doivent être connues des patientes.

A noter également la parution dans APT d'une série de 3 articles sur les MICI, l'un abordant la **compliance aux thérapeutiques** (obtenue chez 40 à 60 % des patients), l'autre le **vécu de la RCH** par les patients et enfin **une mise au point sur le traitement de la RCH** par SB Hanauer.

Gilbert TUCAT

Réf : ⁽¹⁾Kane SV et al. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1193-1196; ⁽²⁾Sparrow MP et al. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:209-214; ⁽³⁾Witte TN et al. *Can J Gastroenterol* 2008;22:181-185; ⁽⁴⁾d'Haens G et al. *Lancet* 2008;371:660-667; ⁽⁵⁾Calabrese C et al. *Aliment Pharm Ther* 2008;27:759-764; ⁽⁶⁾O'Donnell S et al. *Aliment Pharm Ther* 2008;27:885-894; ⁽⁷⁾Westwood N et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27 (Suppl. 1):1-8; ⁽⁸⁾Robinson A. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27 (Suppl. 1):9-14; ⁽⁹⁾Hanauer SB *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27 (Suppl. 1):15-21

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

Après une brève escapade lyonnaise, les JFPD ont retrouvé Paris et son Palais des Congrès. Outre les mises au point réalisées au cours de la FMC-HGE et du symposium « Endoscopie et MICI » de la SFED, les communications (mise à part quelques publications concernant l'épidémiologie) ont surtout concerné, la thérapeutique et en particulier les biothérapies.

La survenue de symptômes digestifs au cours d'une MC peut être en rapport avec un **syndrome du côlon irritable**. R Dainese et al. (Rouen) ont montré dans un essai prospectif, que celui-ci est **présent chez 51 % des MC en rémission**.

A partir de la série de 3100 MC suivies à l'hôpital Saint Antoine, P Seksik et al. (Paris) ont analysé les répercussions du tabagisme sur l'évolutivité de la MC. Le pourcentage d'années de MC active, le nombre d'hospitalisations augmentaient avec la consommation tabagique malgré une utilisation plus large des immunosuppresseurs chez ces patients. **L'effet délétère du tabac est dose-dépendant**, mais il reste **significatif chez les petits fumeurs** (< 10cg/j) comparés aux non-fumeurs.

La même équipe montre que l'éventualité d'une **extinction prolongée de la MC est rare**. L'analyse de N Nourari et al. (Paris) révèle que 4 % des MC peuvent rester inactives pendant 15 ans. Les facteurs prédictifs d'extinction sont l'ancienneté de la maladie (OR : 1,75), une stomie définitive (OR : 1,26), l'absence de tabagisme (OR : 1,28).

En comparant leur séries respectives de MC chez l'adulte (Saint Antoine, Paris) et chez l'enfant (Trousseau, Paris) B Arnaud-Pigneur et al. montrent que, pour la même ancienneté, **l'évolution de la MC débutant dans l'enfance est plus sévère que celle débutant après l'âge de 16 ans**. Si les taux de complications chirurgicales sont comparables dans les 2 groupes, les séquelles sont plus importantes dans les formes à début pédiatrique.

En montrant que de fortes doses de glutamine et d'arginine permettent une diminution de la production de cytokines pro et anti-inflammatoires (IL-8, IL-6, TNF α et IL1- β), S Lecleire et al. (Rouen) ouvrent la voie d'un **éventuel bénéfice d'un apport entéral de glutamine et d'arginine chez les MC en poussée**.

Le méthotrexate (MTX) est potentiellement hépatotoxique (fibrose) et sa prescription exige une surveillance biologique. Il était classique de se méfier dès que la dose cumulée dépassait 1,5g. D Laharie et al. (Bordeaux) ont voulu évaluer prospectivement par

FibroScan le risque de fibrose chez 506 patients (MICI, psoriasis, PR...) En prenant comme seuil 8,7 kPa, les auteurs ne retrouvent **pas de corrélation entre la dose cumulée de MTX reçue et la valeur du FibroScan**.

La ciclosporine (Cs) a prouvé son efficacité dans les colites graves. Classiquement déconseillée au cours de la grossesse, il semble qu'elle soit **bien tolérée et efficace chez la femme enceinte**. J Branche (Lille) et le GETAID rapportent 8 cas de colites graves au cours d'une grossesse traitées par Cs : aucune colectomie n'a été nécessaire, 6 grossesses ont pu être menées à terme, une grossesse en cours, un décès in-utéro sans rapport avec la prise de Cs.

L Beaugerie et al. avaient proposé des facteurs prédictifs de MC à haut risque (âge < 40 ans, lésions périanales, corticothérapie à la 1^{ère} poussée). P Seksik (Paris), à l'occasion d'un séjour à la Mayo Clinic, a montré que ces **facteurs prédictifs sont valides** pour la population du Comté d'Olmsted et que désormais ils doivent être utilisés pour **différencier les patients à haut risque** et leur proposer une stratégie type top-down d'emblée.

L Beaugerie (Paris) a rapporté des résultats intermédiaires de la **cohorte CESAME** : 20819 MICI (MC : 60 %, RCH : 40 %). Il apparaît un **risque accru de syndromes lymphoprolifératifs** (SLP : un Hodgkin et 15 lymphomes non hodgkinien) soit un ratio d'incidence standardisé de 1,75 essentiellement chez des MICI sous thiopurine (11 vs 5). Tous les patients testés pour l'EBV étaient positifs, à noter l'absence de lymphome T hépatosplénique, **50 % des SLP sous thiopurine sont décédés**. Afin d'atteindre l'objectif fixé, **il est indispensable que tous les investigateurs mettent à jour leurs données sur le site www.cohorte-cesame.org/ ou les adressent par fax**. Actuellement, le retour est de 60 % alors qu'un **taux de 90 % est nécessaire** pour conclure

La chirurgie laparoscopique prend une place de plus en plus importante dans la prise en charge chirurgicale de la maladie de Crohn. Elle est classiquement réservée aux formes non compliquées. P Goyer et al. (Clichy) ont comparé les résultats de 124 résections iléo-coliques droites, 54 réalisées pour **MC compliquées** (abcès, fistules, récurrence) à 70 **MC non compliquées** (sténose). **Mortalité (0 %), morbidité (17 %) et durée d'hospitalisation (8j) sont comparables en cas de MC compliquée ou non compliquée** mais le **taux de conversion est plus élevé (37 % vs 14 %)**, et la durée de l'intervention plus longue (214 mn vs 191 mn) pour les MC compliquées.

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

Comme nous l'avons dit beaucoup de publications ont abordé la place des biothérapies au cours des MICI

A Baudet et al. montrent, dans une étude rétrospective portant sur 18 **RCH sévères** que l'**infliximab (IFX)** est efficace dans 72 % des cas mais que sa **place par rapport à la ciclosporine reste à préciser**.

Dans la MC, une induction de la rémission par 3 doses d'IFX est parfois utilisée, dans une stratégie de pont, pour attendre l'efficacité de l'azathioprine. L Costes et al. (Lille), dans un essai contrôlé portant sur 77 MC corticodépendantes, montrent que **la stratégie de pont classique (3 doses d'IFX) est inefficace**. La probabilité d'intervention chirurgicale ou de reprise de l'IFX était à un an de 26 % dans le groupe IFX vs 24 % dans le groupe placebo, à 4 ans elle était respectivement de 69 % vs 59 %. La question qui se pose est de savoir si, lorsqu'une stratégie de pont est envisagée, le traitement d'induction ne doit pas être plus prolongé.

Pour l'adalimumab (ADA), JF Colombel et al. (Lille) rapportent également, à partir d'une sous-analyse de l'étude CHARM, qu'un **traitement de maintenance par ADA est plus efficace qu'un traitement à la demande suivi en cas de rechute d'une réinitiation** suivi d'un traitement d'entretien : 50 % de rémission vs 38 % à 56 semaines. Simultanément **les hospitalisations étaient moins nombreuses** qu'elles soient liées à la MC ou toutes causes confondues.

Actuellement seul l'IFX dispose de l'AMM pour la MC fistulisante. JF Colombel et al. (Lille) avaient déjà montré, dans l'essai CHARM que l'ADA était supérieur au placebo dans le traitement des fistules à un an. Soixante dix MC ayant répondu au terme cet essai ont reçu soit de l'ADA toutes les 2 semaines soit toutes les semaines. Douze mois plus tard, soit 24 mois après le début du traitement par **ADA, une fermeture de plus de 50 % des orifices fistuleux**

était obtenue chez 71 % des MC et une fermeture totale chez 60 %.

Les résultats de l'étude PRECISE 4 rapportés par JF Colombel et al. montrent que chez les patients mis en rémission par le CZP et qui rechutent au cours d'un traitement d'entretien par 400 mg toutes les 4 semaines, un **nouveau traitement d'induction par CZP 400 mg à S0, S2 et S4 est efficace pour induire, maintenir la réponse et la rémission clinique**.

En cas d'arrêt ou de perte d'efficacité de l'IFX au cours de l'IFX, plusieurs études ont montré que l'ADA ou le certolizumab pegol (CZP) pouvaient être efficaces. Mais après l'utilisation de 2 anti-TNF, un 3^{ème} peut-il être efficace ? N Mozziconacci et al. (Lille) montrent, à partir de 29 MC qu'**une 3^{ème} ligne d'anti-TNF permet d'obtenir un bénéfice clinique chez 50 % des patients** dès la 6^{ème} semaine. Une intolérance est signalée chez 24 %, un échec chez 17 %. A noter que le traitement de 3^{ème} ligne a été le CZP dans 83 % des cas, l'ADA dans 17 %.

La tolérance des anti-TNF est dans l'ensemble bonne. L Peyrin-Biroulet et al. (Nancy) dans une méta-analyse de 21 essais randomisés contrôlés contre placebo portant sur 5356 MC, montrent qu'il n'y a **pas de différence statistiquement significative pour les infections sévères, les cancers et les décès** entre les MC traités par anti-TNF et ceux ayant reçu le placebo que ce soit dans les études d'induction ou de maintien de la rémission. En parallèle, JF Colombel et al., dans 2 posters, révèlent que pour l'ADA, à partir des essais GAIN (suivi : un an) et CHARM (suivi : 2 ans), sur près de 1200 MC traitées : 82 infections sévères sont survenues, 28 infections opportunistes, 21 tumeurs malignes (11 cancers cutanés, 1 lymphome). Pour le CZP, à partir d'une analyse portant sur plus de 900 patients traités pendant un an 66 infections sévères, 6 cancers (2 du rectum, 2 du grêle, 2 cutanés).

Gilbert TUCAT

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

UCB, société biopharmaceutique

UCB réinvente les thérapies biologiques pour transformer la vie des patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

Ensemble, allons plus loin. UCBeyond™



UCB Pharma
21 rue de Neuilly - 92003 Nanterre Cedex
www.ucb-group.com

A partir des bases de données des universités hollandaises, M Lutgens et al. ⁽¹⁾ ont identifié les MICI compliquées de cancer colorectal. A partir de 149 patients (89 RCH, 59 MC, 1 CI), ils montrent que **dans 22 % des cas le cancer est apparu moins de 8 ans après le diagnostic en cas de colite étendue et de 15 ans en cas de colite gauche**. Ce cancer est survenu dans 28 % des cas moins de 10 ans après le diagnostic de colite étendue et de 20 ans en cas de colite gauche. En calculant la durée d'évolution à partir de l'apparition des premiers symptômes, les auteurs estiment que 17 à 22 % des patients auront un cancer avant le début de la surveillance endoscopique. Ceci conduit M Lutgens et al. à proposer de **débuter la surveillance endoscopique plus précocement** que ce qui est recommandé dans les différents guidelines afin de ne pas retarder le diagnostic de cancer colorectal chez 20 % des MICI.

La prise de **50 mg de prednisone pendant 14 jours au cours des MICI favorise l'ostéonécrose** de la tête fémorale. C'est ce que montre l'étude réalisée par N Kamata et al. en étudiant 20 MICI corticodépendantes par IRM. Les autres éléments (dose maximale, dose cumulée, durée et densité osseuse) ne sont pas des facteurs favorisants.

Dans une étude randomisée G van Assche et al. ⁽²⁾ ont voulu déterminer si, chez une MC mise en rémission par l'association IFX-immunosuppresseur (IS), il était possible d'envisager l'arrêt de l'IS au 6ème mois. A 104 semaines, il n'y a pas de différence entre les 2 groupes bien que les **patients sous IS aient un taux d'IFX sanguin plus élevé et une CRP plus basse**. Les auteurs évoquent l'hypothèse que ces anomalies pourraient précéder une perte d'efficacité.

X Roblin et al. ⁽⁴⁾ dans une étude portant sur 55 MICI (43 MC et 12 RCH) **corticorésistants et ne répondant pas à un traitement par AZA à dose classique** on voulu déterminer l'efficacité et la tolérance d'une augmentation des doses d'AZA. Après un suivi de 12 mois, la **rémission n'est obtenue que chez 56,3 % des patients, malgré l'obtention d'un taux de 6TGN > 400pmol/8 x 10⁸ érythrocytes**. Les effets secondaires (myélotoxicité) sont plus fréquemment

rencontrés chez les non-répondeurs que chez les répondeurs en rapport avec un fort taux de dérivés méthylés.

E Domènech et al. ⁽⁵⁾ ont voulu, dans une étude prospective portant sur 56 MC ayant subi une résection iléo-colique, évaluer si l'AZA prévenait efficacement la rechute. **A 12 mois malgré la prise d'AZA, 70 % des patients avaient des lésions endoscopiques, sans récidence clinique** chez 15 (et le plus souvent limitée à l'anastomose), mais en dehors de l'anastomose chez 22 dont 5 ont fait une récidence clinique dans le suivi. Avec un suivi médian de 33 mois, 30 % des patients restaient en rémission endoscopique. Les auteurs n'ont retrouvé **aucun facteur prédictif de récidence** mais constatent que les lésions confinées à l'anastomose ont tendance à peu progresser à cours terme.

A mentionner une excellente revue générale de SG Ng et MA Kamm ⁽⁶⁾ concernant la **prévention de la récidence après résection iléo-colique pour MC**. En dehors des patients à haut risque de récidence (antécédent de résection, maladie perforante, fumeur) nécessitant un traitement par IS, les auteurs préconisent l'abstention thérapeutique ou un 5-ASA (2 à 5g/j) et **un contrôle endoscopique à 6 mois**. En fonction du résultat de ce contrôle soit il n'y a pas d'anomalie ou des anomalies mineures (ulcérations aphtoides superficielles intéressant moins de 50 % de la circonférence) : pas de traitement (ou 5-ASA) et simple surveillance, soit il existe des lésions inflammatoires (ulcérations aphtoides profondes ou ulcérations intéressant plus de 50 % de l'anastomose) : mise en route d'un traitement par IS, soit il existe des lésions sévères (iléite diffuse ou sténose) : mise en route d'un traitement IS voire biothérapie. Les auteurs préconisent **une surveillance annuelle de l'anastomose à un an puis tous les ans ou tous les 2 ans** en fonction de la sévérité des lésions.

Gilbert TUCAT

Réf : ⁽¹⁾ Lutgens M et al. *Gut* 2008;57:1246-1251; ⁽²⁾ Kamata N et al. *Scand J Gastroenterol* 2008;43: 308 – 313; ⁽³⁾ van Assche G et al. *Gastroenterology* 2008;134:1861-1868; ⁽⁴⁾ Roblin X et al. *Am J Gastroenterol* à paraître; ⁽⁵⁾ Domènech E et al. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:508-513; ⁽⁶⁾ Ng SC et al. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1029-1035

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.


NORGINE

FIVC1405

Le scanner est de plus en plus utilisé chez les MC et on sait qu'une dose cumulée supérieure à 75 milli-Sieverts (mSv) est susceptible d'augmenter la mortalité par cancer de 7,3 %. AN Desmond et al.⁽¹⁾ ont tenté de **quantifier l'irradiation subie par les patients porteurs de MC** et d'identifier ceux à fort risque de recevoir des doses toxiques. Ils montrent, dans leur série de 399 MC avec un suivi médian de 6,7 ans, que **le scanner est responsable de 77,2 % de l'irradiation des MC**, que la dose médiane reçue est de 36,1 mSv, que 15,5 % des MC ont reçu une dose supérieure à 75 mSv. Les facteurs associés à une forte dose cumulée sont un âge de moins de 17 ans au moment du diagnostic, une atteinte du grêle, une maladie perforante, le besoin de corticoïdes par voie veineuse, d'infliximab et d'interventions répétées. Toutefois dans cette étude, seuls 7 cancers ont été identifiés et sont survenus chez des patients ayant reçu une dose cumulée médiane de 29,9 mSv. Comme le soulignent les auteurs, les patients qui ont des doses cumulées les plus élevées sont les plus graves donc ceux qui justifient un traitement par immunosuppresseurs (IS) et on peut se poser la question du **risque carcinologique de la synergie irradiation-IS**.

La survenue fréquente d'une hyperplasie nodulaire régénérative (HNR) chez les MICI traitées par 6-TGN ont conduit à ne plus prescrire ce traitement dans cette indication. Une HNR peut également survenir avec l'azathioprine et le 6-MP. Mais on ne connaît pas la prévalence de l'HNR chez les MICI naïfs de traitement par thiopurine. C'est de qu'ont voulu évaluer NKH de Boer et al.⁽²⁾. Les auteurs ont profité d'une intervention chirurgicale pour réaliser une biopsie hépatique chez 83 MICI (61 % de MC) n'ayant jamais reçu de thiopurines. L'histologie a révélé de nombreuses anomalies dont une **HNR chez 6 % des MICI naïfs de traitement par thiopurine**, une dilatation sinusoidale chez 34 %, à noter également une fibrose chez 31 % et une stéatose chez 36 %. Il semble que plus les sujets sont âgés plus le risque d'HNR augmente. G Vernier-Massouille et al.⁽³⁾ ont déjà évoqué que le sexe masculin et les formes sténosantes étaient des facteurs de risque d'HRN chez les MICI traitées par thiopurines peut-être faudra-t-il, si ces données se confirment, y adjoindre l'âge.

Peu de travaux font état de la **réponse au traitement médical de colite grave au cours de la grossesse**. D Reddy et al.⁽⁴⁾ ont comparé 18 cas de colites graves survenant au cours de la grossesse chez des MICI (11 RCH, 6 MC et 1 CI) à 41 MICI appariées ayant une grossesse normale. La poussée justifiant l'hospitalisation est survenue à 15,9 semaine pour une durée médiane de 10,4 jours. Toutes les patientes ont nécessité une corticothérapie

par voie IV et 7 ont été mises ou ont poursuivi un traitement IS (5 Csp IV et 3 AZA ou 6-MP). Dans **83 % des cas le traitement médical a été efficace** mais 3/18 ont dû subir une colectomie. Aucun décès n'est survenu. Les données concernant l'évolution de la grossesse ne sont connues que pour 12 MICI : 2 fausses couches (1 spontanée, une provoquée). Pour les 10 enfants nés, on note une **prématurité plus importante** en cas de poussée (35 semaines vs 38,7) et un **poids de naissance plus faible** (2 kg vs 3 kg). Les auteurs concluent que si le traitement médical s'avère souvent efficace au cours des poussées il reste essentiel que lorsqu'une conception est envisagée chez une femme porteuse de MICI celle-ci doit être envisagée lorsque la maladie est parfaitement contrôlée. Toutefois on notera, dans cette série, que le nombre de patientes sous AZA ou 6-MP au cours de la conception est faible dans ce groupe (3/18) et que compte tenu de la bonne tolérance des IS et de leur efficacité, les poussées de la maladie auraient peut-être pu être évitées.

Encore un nouvel essai, cette fois prospectif, visant à déterminer des **facteurs prédictifs de rechute au cours de la MC** mais prenant en compte non seulement les caractéristiques de la maladie, les données biologiques mais aussi les données psychologiques (évaluées par plusieurs scores : PSS, CISS, SCL-90R). A Bitton et al.⁽⁵⁾ montrent, à partir de 37 rechutes chez 87 MC suivies pendant un an, que les facteurs prédictifs de rechute sont la **localisation colique**, le **phénotype pénétrant**, l'élévation de la **CRP** et l'interaction entre la perception du **stress** et l'incapacité d'y faire face.

WD Leslie et al., à partir de 101 MICI (MC : 55 %, RCH : 45 %) de leur cohorte, confirment que, au début de l'évolution d'une MICI, la densité minérale osseuse (DMO) est normale. Il n'en est pas de même du taux de 25OH Vit D qui est abaissé de 20 %. Chez les patients qui ont pu bénéficier de plusieurs mesures de ces paramètres dans le suivi de leur MICI, plus bas est le taux de 25OH Vit D, plus la DMO est abaissée. On note que l'amélioration de la DMO est corrélée avec le taux de 25OH Vit D. Ainsi une **optimisation précoce du taux de 25 OH Vit D** pourrait être un facteur important pour **prévenir la déminéralisation osseuse**.

Gilbert TUCAT

Réf : ⁽¹⁾ AN Desmond et al. *Gut* 2008;57:1524-1529, ⁽²⁾ NHK de Boer et al. *Scan J Gastroenterol* 2008;43:604-608, ⁽³⁾ G Vernier-Massouille et al. *Gut* 2007;56:1404-9, ⁽⁴⁾ D Reddy et al. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1203-1209, ⁽⁵⁾ A Bitton et al. *Gut* 2008;57:1386-1392, ⁽⁶⁾ WD Leslie et al. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1451-1459

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

Toujours très appréciée de la communauté gastroentérologique, la DDW se déroule cette année à San Diego. Si les communications sur les MICI restent très nombreuses, pas de révolution mais de multiples communications qui peuvent modifier la prise en charge de nos patients.

Peut-on **préconiser l'allaitement chez les patientes porteuse de MICI** ? Il est habituel de penser que ces patientes allaitent moins souvent. D Moffatt et al. (Winnipeg), à partir d'une série de 103 MICI (65 % de MC, 31 % de RCH et 4 % de CI), ont recensé 112 naissances, 82,1 % des enfants ont reçu un allaitement maternel pendant une durée médiane de 21 semaines. Ces chiffres sont comparables à ceux de la population générale. Surtout cet allaitement n'aurait pas d'effet délétère sur la MICI puisqu'en comparant le nombre de poussées chez les MICI ayant allaité et celles n'ayant pas allaité, il n'y a **pas de différence en ce qui concerne le nombre de poussées** que les patientes aient interrompu leur traitement d'entretien ou non.

Les techniques d'imagerie ont fait l'objet de nombreuses communications. L'entéroscanner est de plus en plus utilisé dans la surveillance des MICI. Chez les patients ayant subi une résection intestinale, J Adler et al. (Ann Arbor) ont comparé les données de l'entéroscanner et de l'histologie. Ils montrent qu'il existe une **excellente corrélation entre un aspect inflammatoire au TDM (hypervascularisation, rehaussement) et l'histologie** mais que l'absence d'anomalie au TDM ne permet pas d'exclure une inflammation histologique. Par contre les corrélations entre un aspect de fibrose au TDM et l'histologie sont moins bonnes.

Mais ces **scanners répétés** sont peut-être à risque. En effet, A partir de leur série de 399 MC, AN Desmond et al. (Cork) montrent que le **risque d'irradiation est élevé** chez les MC essentiellement celles ayant une atteinte iléocolique, une forme pénétrante, nécessitant des corticoïdes ou de l'infliximab ou une intervention chirurgicale. Z Lévi et al. (Tel Aviv) confirment que le scanner est responsable au cours des MICI d'un risque important d'irradiation. Dans leur série de 551 MICI (60 % de MC), ils signalent que **les MC reçoivent une irradiation 2 fois plus importante que les RCH** (20

mSev vs 10), que le scanner est responsable de 70 % de cette irradiation. Ce risque sera peut-être réduit avec l'IRM. DH Bruining et l'équipe de la Mayo Clinic ont évalué **l'intérêt de l'IRM au cours de la MC suspectée** (128 patients) ou connue (145 patients). L'IRM a permis de **confirmer le diagnostic** chez 53,9 % des patients suspects de MC, et **a modifié l'attitude thérapeutique** chez 48,3 % des MC connues (ajout d'un nouveau traitement 14,5 %, arrêt d'un traitement 9 % ou décision chirurgicale 3,4 %).

Le **dépistage du cancer (CRC) au cours des colites inflammatoires** reste un sujet de controverses. JF Marion et al. (New York) confirment **l'intérêt de la chromo-endoscopie** en montrant, dans une étude dans laquelle chaque patient est son propre témoin, que la chromo-endoscopie a permis, chez 59 RCH, de déceler 5 dysplasies de bas grade méconnues par la coloscopie standard avec biopsies systématiques. Dans une étude, certes rétrospective, MW Lutgens et al. (Utrecht), montrent à partir d'une série de 149 CRC sur MICI, que **la survie des patients ayant participé à un programme de dépistage est de 100 % vs 74 % chez les MICI non surveillés**. Un seul décès dans le groupe surveillé vs 29 dans le groupe contrôle. TA Ulman et al. (Boston) en étudiant l'histoire naturelle de la **dysplasie au cours des MICI** montrent que **ce risque est identique au cours de la MC colique que de la RCH**, qu'il s'agisse d'une dysplasie plane ou surélevée, que le risque de cancer à 5 ans est de 6,4 % en cas de dysplasie de bas grade, de 43 % en cas de dysplasie de haut grade.

A partir d'une série de 53 CRC sur RCH, VJ Carriere et al. (Birmingham, Alabama) montre que **plus que la dose de 5-ASA c'est la durée de la prise** (supérieure à 11 ans) qui **permet de réduire l'incidence du CRC**. Le travail de CA Siegel et al. (Chicago) montrent que, si la plupart des patients acceptent de se soumettre au dépistage de la dysplasie en cas de MICI et qu'il comprennent parfaitement que l'objectif est de dépister précocement des risques de CRC, **70 % des patients refuseraient la colectomie en cas de découverte d'une dysplasie** arguant qu'il n'y a que 20 % de risque de cancer associé au moment de la découverte de la dysplasie.

Gilbert TUCAT

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



Rédacteur en chef : Gilbert TUCAT – La Lettre MICI, 32 bd de Courcelles-75017-Paris – Tél. : 01 47 63 01 22 – Fax : 01 43 45 43 03 – E-mail : lettremici@club-internet.fr
Pour s'abonner ou se désabonner à la Lettre MICI adresser un mail à lettremici@club-internet.fr

Lessai du GETAID avaient montré **qu'adjindre de l'azathioprine (AZA) à 3 injections d'infliximab (IFX)** chez les MC corticodépendantes pouvait être utile, permettant une rémission clinique à S12 et S24 chez 70/113 MC (62 %). Toutefois le suivi de ces patients montre que 56/70 rechutent (82 % malgré la poursuite de l'AZA) et **que la probabilité de rechute à 1 an est de 41 % et de 85 % à 4 ans.**

B Feagan et al. (London, Canada), dans une essai randomisé sur 50 semaines chez 126 MC sévères à modérées, ont montré qu'une induction par **corticoïdes, IFX et méthotrexate (MTX)** pendant 14 semaines suivi par un entretien par IFX et MTX n'est **pas supérieur** à une induction par **corticoïdes et IFX** suivi d'un traitement d'entretien par IFX seul. Dans les 2 groupes, les taux de rémission sans corticoïdes à la fin de l'induction et de l'essai sont identiques (induction : 76,2 % vs 77,8 %, fin d'étude : 55,6 % vs 57,11 %). A noter que seulement 59 MC ont terminé l'essai.

B Jharaps et al. (Amsterdam), dans une étude prospective sur 10 patientes porteuses de MICI (8 MC, 2 RCH) traitées par AZA ont dosé les métabolites des purines avant, pendant, après la grossesse, dans le cordon et chez l'enfant. Ils montrent que **le taux de 6-TGN diminue au cours de la grossesse**, qu'une augmentation du 6-MMP est observé chez 3/6 MICI. Par contre **chez l'enfant, le taux de 6-TGN à la naissance était 2 fois moins important que celui de la mère** et le 6-MPP ne semble pas franchir le placenta car indosable chez les enfants.

Chez les patients répondeurs à l'IFX, F Schnitzler et al. (Louvain) mentionnent qu'une **cicatrisation muqueuse est observée chez 40 % des MC**. Le taux de cicatrisation muqueuse est meilleur en cas de traitement d'entretien qu'en cas de traitement épisodique (76 % vs 53 %). La prise d'immunosuppresseur n'améliore pas ce taux et les patients qui restent en rémission clinique à la fin du suivi ont un meilleur taux de cicatrisation muqueuse.

S Mahadevan et al. (San Francisco) rapportent 8 enfants nés de mère ayant reçu pour une MICI de l'IFX

durant la grossesse et en particulier durant le dernier trimestre, 3 ont allaité. Les auteurs ont évalué la réponse immunitaire **chez les enfants à 6 mois : taux normal d'IgG et d'IgA mais abaissement inexplicé des IgM, efficacité des vaccinations notamment du tétanos.**

R Panaccione et al. (Calgary), dans une prolongation de l'essai GAIN, montrent que sur **310 MC non-répondeurs à l'IFX, 126 (40 %) ont répondu à l'ADA** et qu'un traitement d'entretien par ADA permet de maintenir la rémission (57 % à 6 mois et 40 % à 12 mois). Les mêmes auteurs montrent que la poursuite du traitement d'entretien des MC en **rémission sous ADA à un an se maintient chez 77 % au terme de 2 ans.**

HC Waters et al. ont utilisé une base de données pour évaluer **l'impact des anti-TNF sur la fréquence des arrêts de travail**. En comparant les 1380 MICI sur une période de 5,5 ans, ils observent que le nombre médian de jours d'arrêt de travail est 22,5 jours pour les patients ayant reçu moins de 47 semaines d'anti-TNF entre 10,3 chez ceux ayant reçu plus de 48 semaines d'anti-TNF. A partir des données de l'essai CHOICE (essai multicentrique sur l'ADA chez 673 MC modérée à sévères n'ayant pas répandu à l'IFX ou qui sont devenus résistants ou intolérants à l'IFX) et d'un questionnaire permettant d'évaluer la productivité au travail (WPAI), S Lichtiger et al. (New York), montrent que les **MC traitées par ADA améliorent significativement leur productivité au travail** dès la 4^{ème} semaine de traitement. Les même auteurs, à partir des mêmes données, montrent que **l'ADA, à partir du SIBDQ, améliore significativement la qualité de vie** chez les intolérants et à un moindre degré chez les non-répondeurs à l'IFX. HE Mardini et al (Lexington) dans une étude de pratique montre que les résultats obtenus avec l'ADA sont comparables à ceux rapportés dans les essais thérapeutiques. Ce sont en fait **les préférences du patients qui oriente le choix thérapeutique** ainsi dans 20 % des cas lors d'un premier traitement l'ADA a été préféré par le patient, dans 6 % des cas un switch de l'IFX à l'ADA a été réalisé à la demande des patients.

Gilbert TUCAT

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.



FIVC1405

La non-compliance au traitement médical de la RCH est multifactorielle mais AB Hawthorne et al.⁽¹⁾, à partir des données de la littérature montrent que **le sexe masculin, le début de la maladie, les pressions professionnelles et les nombreux voyages** sont les **facteurs majeurs** susceptibles de favoriser la non-compliance au traitement de la RCH avec des odds ratio respectifs de 2,06, 2,14 et 4,9. Ils préconisent de cibler les patients exposés, d'améliorer l'information, de favoriser les prises uniques, de mettre à leur mise à disposition des pense-bêtes, des carnet de suivi de traitement...

S Yamamoto et al.⁽²⁾ montrent que **le tacrolimus est efficace à la fois pour la mise en rémission et pour son maintien au cours de la RCH**. Chez 27 RCH ayant résisté aux traitements conventionnels le tacrolimus (à des doses permettant d'obtenir des taux sanguins de 10-15 ng/ml pour la rémission et 5-10 ng/ml pour le maintien avec un suivi médian de 17 mois) a permis d'obtenir une réponse clinique chez 77 % des RCH et une rémission chez 70 %. A 65 mois, **la colectomie a pu être évitée chez 62 % des RCH**, chez 18/19 traités par corticoïdes, la corticothérapie a pu être réduite voire arrêtée. Par contre les **effets secondaires sont assez fréquents** : tremblements (26 %), insuffisance rénale (18 %), infection sévère (15 %)

L'efficacité de l'azathioprine (AZA) est démontrée dans le traitement de la maladie de Crohn (MC). **Au cours de la RCH l'efficacité de l'AZA reste sujet à discussion**. JP Gisbert et al.⁽³⁾ ont inclus 394 MICI (238 MC, 156 RCH) dans une étude prospective pour évaluer et comparer l'efficacité de l'AZA au cours de la MC et de la RCH. Pour les MC, une réponse partielle ou une rémission a été obtenue dans respectivement 34 et 49 % des MC. Le taux d'hospitalisation passe 0,190 par patient-année avant la prise d'AZA à 0,099 après traitement. De même le taux d'intervention chirurgicale passe de 0,038 à 0,011. En ce qui concerne la RCH, les résultats sont comparables puisque les taux de **réponse et de rémission sont de 47 % et 42 %**. Le taux d'hospitalisation passe de 0,108 par patient-année à 0,038 et le taux d'intervention chirurgicale de 0,018 par patient année à 0.

En utilisant les données des registres des patients hospitalisés aux USA, GC Nguyen et al.⁽⁴⁾ montrent que

l'infection par C Difficile au cours des MICI constitue un problème de santé publique en particulier au cours de la RCH **L'incidence de cette infection a doublé** en 7 ans ($26,6 \times 10^5$ à $51,2 \times 10^5$) au cours de la RCH, elle est responsable d'une **sur-mortalité** (OR = 3,79), elle **prolonge l'hospitalisation** (46 %) et **augmente les coûts** de la maladie (46 %).

A partir d'une cohorte constituée de patientes âgées de 15 à 68 ans suivies dans des centres de santé entre 1996 et 2006, S Hutfless et al.⁽⁵⁾ ont observé 0,86 % de cancers du col chez les patientes porteuses de MICI (10/1165) contre 0,59 % chez les témoins (72/12 124) soit un odds ratio de 1,45 (CI 0,74-2,24). En fonction des traitements, les odds ratio sont pour les salicylates de 1,65, pour les corticoïdes de 2,79 et pour les immunosuppresseurs de 3,45. Toutefois le sur-risque en fonction des traitements n'est pas significatif ($p > 0,05$). Les auteurs suggèrent **une surveillance rigoureuse par des frottis systématiques chez les patientes porteuses de MICI** et préconise une **vaccination contre les papillomavirus** chez les patientes de moins de 26 ans.

A l'aide des données recueillies à partir de **5073 MICI** suivies dans 9 hôpitaux madrilènes, F Bermejo et al.⁽⁶⁾ ont enregistré **82 pancréatites aiguës**, récidivantes chez 13 % des patients. Ces pancréatites ont été imputées dans la majorité des cas (63,4 %) à la prise d'**AZA** ($n = 46$) ou de **mésalazine** ($n = 6$), tandis que 12 % étaient d'**origine biliaire** et 20 % ont été étiquetées **idiopathiques** donc vraisemblable manifestation extra-intestinale de la MICI. Ainsi l'incidence des pancréatites aiguës chez les MICI traitées par AZA a été de 3,1 %. L'analyse multivariée montre que le sexe féminin et la MC sont des facteurs de risque de pancréatite associée à la prise d'AZA avec des odds ratio respectifs de 3,4 et 5,8.

Gilbert TUCAT

Réf : ⁽¹⁾AB Hawthorne et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2008 ; 27: 1157-1166, ⁽²⁾Yamamoto S et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 29: 589-597, ⁽³⁾Gisbert JP et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 228-238, ⁽⁴⁾Nguyen GC et al. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1443-1450, ⁽⁵⁾Hutfless S et al *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 598-605 ⁽⁶⁾Bermejo F et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 29: 623-628

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



Toutes les raisons d'être optimiste...



Le dosage de la CRP a-t-il un intérêt au cours des MICI ? M Henriksen et al. ⁽¹⁾ ont réalisé une étude prospective chez 454 RCH et 200 MC. Ils constatent que le taux de la **CRP n'a pas de valeur prédictive de rechute**. Toutefois, au moment du diagnostic ils notent que le **taux de la CRP augmente avec l'étendue de la maladie au cours de la RCH**, par contre **pas de différence en fonction de la localisation au cours de la MC**. En cas de **RCH étendue, une CRP > 23 au moment du diagnostic augmente le risque de colectomie** (OR : 4,8), de même qu'une CRP > 10 après un an d'évolution (OR : 3). Au cours de la MC, ce n'est qu'en cas d'**iléite terminale** que les auteurs retrouvent une **corrélation entre une CRP > 53 au moment du diagnostic et le risque de résection intestinale**.

JM Peloquin et al. ⁽²⁾, à partir d'une cohorte de 215 MICI (103 MC, 112 RCH) diagnostiquées à la Mayo Clinic entre 1990 et 2001, avec un suivi médian de 9 ans, montrent que **l'irradiation médiane d'une MC est de 26,6 milliSieverts (mSv) alors qu'elle est de 10 mSv pour une RCH**. A noter des extrêmes qui atteignent 279 mSv au cours de la MC alors que l'on sait qu'une dose cumulée supérieure à 75 mSv est susceptible d'augmenter la mortalité par cancer de 7,3 %. Le **scanner est responsable de 51 % de l'irradiation au cours de la MC, de 40 % au cours de la RCH**. Les auteurs souhaitent des recommandations visant à réduire cette irradiation et le développement de l'IRM.

A partir d'une analyse de la littérature portant sur 66 études (8302 MICI), JP Gisbert et al. ⁽³⁾ montrent que l'incidence cumulée de **myélotoxicité induite par l'AZA ou le 6-MP** au cours des MICI est de **7 %**, soit approximativement **3 % par patient et par année de traitement**. Ce risque est superposable avec l'AZA et le 6-MP. Cet accident survient le plus souvent durant le premier mois mais il **peut être très tardif** (jusqu'à 27 ans) justifiant la **surveillance au long cours de la NFS**. Le risque de mortalité est de moins de 0,1 %, et en cas de myélotoxicité le risque de décès est donc de 1 %. Les auteurs évoquent la détermination de l'activité TPMT avant la mise en route d'un traitement par AZA ou

6-MP. Mais si la FDA recommande actuellement une détermination du phénotype ou du génotype TPMT avant mise en route d'un traitement par AZA ou 6-MP, le consensus européen publié par ECCO conclue que la détermination de l'activité TPMT ne doit pas être recommandée : des années de prescriptions ont montré **le faible risque de l'AZA en pratique quotidienne**.

En comparant 43 RCH ayant nécessité un traitement immunosuppresseur (IS) à 130 RCH qui, durant la même période, ont pu l'éviter, A Lau et al. ⁽⁴⁾ isolent 3 **facteurs de risque prédictifs de traitement par IS cours de la RCH** : le **sexe masculin** (OR : 2,2), une **atteinte colique gauche ou étendue** (OR : 8,7-14,1), la **nécessité d'une corticothérapie dans les 6 premiers mois** du diagnostic (OR : 5,1).

G Piton et le GETAID⁽⁵⁾ rapportent 29 adénocarcinomes du grêle (ACG) au cours de MC et les ont comparé à 87 MC appariées mais sans ACG. L'analyse univariée montre qu'un antécédent de **résection intestinale et un traitement prolongé par salicylé** (plus de 2 ans) pourrait avoir un **effet protecteur vis à vis de la survenue d'ACG**.

Mentionnons la parution de l'excellente méta-analyse de L Peyrin-Biroulet et al. ⁽⁶⁾, dont les données ont déjà été rapportées dans les N° 19 et 40 de la Lettre MICI montrant que les **différents anti-TNF (Infliximab, Adalimumab, Certolizumab) ont une efficacité comparable au cours de la MC luminale**, que la tolérance est bonne puisqu'il n'y a **pas de différence statistiquement significative pour les infections sévères, les cancers et les décès** entre les MC traités par anti-TNF ceux ayant reçu le placebo que ce soit dans les études d'induction ou de maintien de la rémission mais qu'un suivi prolongé s'impose avant de conclure définitivement.

Gilbert TUCAT

Réf : ⁽¹⁾ Henriksen M et al. *Gut* 2008;57:1518-1523, ⁽²⁾ Peloquin JM et al. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2015-2022, ⁽³⁾ Gisbert JP *Am J Gastroenterol* 2008;103:1783-1800, ⁽⁴⁾ Lau A et al. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28:606-613, ⁽⁵⁾ Piton G et al. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1730-1736 ⁽⁶⁾ Peyrin-Biroulet L et al. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:644-653

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'intérêt du dosage de la calprotectine et de la lactoferrine fécales est de plus en plus signalé pour évaluer l'activité des MICI en particulier chez l'enfant. T Sipponen et al. ⁽¹⁾ ont voulu évaluer s'il existe une corrélation entre ces marqueurs et l'aspect endoscopique (évaluée par le CDEIS modifié) et l'histologie. Dans une étude prospective portant sur 87 MICI, ils notent, en cas d'atteinte colique ou iléo-colique, que lorsque la calprotectine et la lactoferrine sont normales, les scores endoscopiques et histologiques sont significativement plus bas que lorsque les concentrations sont élevées ($p < 0,001$). Par contre en cas de MC iléale sans atteinte colique, si le score endoscopique est corrélé au score histologique, il n'y a pas de corrélation avec les taux de calprotectine et de lactoferrine.

La calprotectine peut-elle être considérée comme un facteur prédictif de rechute des MICI ? R d'Incà et al. ⁽²⁾ ont tenté de répondre à cette question dans un essai prospectif portant sur 87 RCH et 65 MC suivies pendant plus d'un an. Durant l'étude 57 MICI ont rechuté (37 RCH, 30 MC). Parmi les patients dont le taux de calprotectine était élevé (> 130 mg/kg), 26/44 RCH et 13/30 MC ont rechuté dans l'année. S'il existe une corrélation entre le risque de rechute et le taux de calprotectine pour les RCH, cette corrélation n'est observée dans la MC que dans les formes coliques.

L'endoscopie tri-modale associe l'endoscopie classique, l'autofluorescence et le NBI. FJC van den Broeck et al. ⁽³⁾ ont évalué son intérêt dans la surveillance des RCH au cours d'une étude randomisée portant sur 50 RCH. Chaque segment colique était inspecté à deux reprises : une fois par autofluorescence, une fois par coloscopie classique. Chez les 25 RCH qui ont été examinées d'abord par autofluorescence, 10 lésions néoplasiques ont été détectées, l'endoscopie classique réalisée

secondairement n'a pas décelé d'autre lésion. Chez les 25 RCH examinées initialement par endoscopie classique, 3 lésions néoplasiques ont été détectées, l'autofluorescence réalisée secondairement a détecté 3 lésions supplémentaires. **La précision du pit pattern par le NBI est modérée** avec une sensibilité et une spécificité de 75 % et de 81 %. Par contre **l'autofluorescence prouve son intérêt** : toutes les lésions étaient colorées en violet par l'autofluorescence.

L'infliximab (IFX) peut être efficace en cas de RCH sévère réfractaire au traitement classique. Mais après réponse initiale, une intolérance ou une perte de réponse peut être observée. Chez 13 RCH de ce type, A Oussalah et al. ⁽⁴⁾ ont proposé, dans une étude ouverte, un traitement par adalimumab (ADA) à la dose de 160 mg à S0, 80 mg à S2 puis 40 mg toutes les 2 semaines jusqu'à la mise en rémission clinique. Avec un suivi médian de 42 semaines (10-100), l'ADA a été bien toléré ; 6/13 RCH ont subi une colectomie. Ainsi **la probabilité, après 100 semaines de suivi, de maintenir la rémission par l'ADA chez des RCH intolérantes ou en perte de réponse avec l'IFX est de 32,5 %**.

RL West et al. ⁽⁵⁾, dans une étude rétrospective portant sur 30 MC traitées par ADA, montrent que des **anticorps anti-ADA** étaient retrouvés chez 5/30 patients, 4 d'entre eux étaient **non-répondeurs**. A signaler également que **la réponse à l'ADA est d'autant moins bonne que le taux d'anticorps anti-IFX est plus élevé**.

Gilbert TUCAT

Réf : ⁽¹⁾ Sipponen T et al. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28:1221-1229, ⁽²⁾ d'Incà R et al. *Am J Gastroenterol* 2008; ;103:2007-2014 ⁽³⁾ van den Broeck FJC, et al. *Gut* 2008;57:1083-1089, ⁽⁴⁾ Oussalah A et al. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28 :966-972, ⁽⁵⁾ West RL et al. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28:1122-1126

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



Toutes les raisons d'être optimiste...



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



Toutes les raisons d'être optimiste...

Si les immunosuppresseurs sont autorisés au cours de la grossesse, on recommande habituellement aux femmes souffrant de MICI sous azathioprine (AZA) de ne pas allaiter compte tenu de la sécrétion de 6-MP (métabolite de l'AZA) dans le lait maternel. **Le passage de 6-MP dans le lait maternel risque-t-il d'être source d'immunosuppression chez le nourrisson ?** LA Christensen et al. ⁽¹⁾ ont dosé le 6-MP dans le lait et dans le sérum 30, 60 mn puis toutes les heures les 5 heures suivant la prise d'AZA chez 8 MICI allaitant et recevant entre 75 et 200 mg d'AZA. Ils notent que le pic de concentration est retardé d'une heure dans le lait par rapport au sérum, et que le taux est significativement plus bas (entre 2 et 50µg/l). **Six heures après la prise d'AZA le taux est 10 fois moins élevé que celui du pic.** Les auteurs estiment que les doses de 6-MP ingérées par le nourrisson (< 0,008mg/kg/j) sont suffisamment faibles pour autoriser le traitement par AZA durant l'allaitement chez les femmes à risque.

M Lémann et al. avaient montré, dans un essai randomisé⁽²⁾, que chez les MC en rémission prolongée sous AZA l'interruption de ce traitement entraînait, à 18 mois, 21 % de rechute vs 8 %. Mais que deviennent à plus long terme les 79 % de patients qui n'ont pas rechuté ? Ainsi X Treton et al. ⁽³⁾ montrent, en suivant cette cohorte de **66 MC en rémission prolongée sous AZA dont le traitement a été arrêté**, que **32/66 rechutent** avec un suivi médian de 54,5 mois. **Les risques cumulés de rechute à 1,3 et 5 ans sont de 14 %, 52 % et 63 %.** Ce risque est plus élevé chez les patients ayant une élévation de la CRP, du nombre des neutrophiles et une baisse de l'hémoglobine. Les 31 des 32 rechuteurs ont répondu à la reprise du traitement par AZA. Ainsi, chez les MC en rémission par AZA les auteurs ne préconisent pas l'arrêt de ce traitement.

Dans un essai prospectif portant sur 102 MICI (79 RCH, 23 MC coliques) FJ Marion et al. ⁽⁴⁾ ont voulu évaluer **le bénéfice des biopsies ciblées réalisées au cours d'une chromoendoscopie par rapport à celui des biopsies systématiques et ciblées au cours d'une coloscopie standard.** Chaque patient subissait une coloscopie standard avec des biopsies systématiques dans chaque cadran tous les 10 cm et des biopsies ciblées sur les lésions suspectes puis une chromoendoscopie au bleu de méthylène avec biopsies

orientées par la coloration. Les biopsies orientées par la chromoendoscopie ont révélé plus de dysplasie (16 DBG et 1 DHG) que les biopsies systématiques (3 DBG) et plus que les biopsies ciblées (8 DBG, 1 DHG). Les biopsies ciblées avec et sans coloration ont détecté 20 dysplasies vs 3 dans les biopsies systématiques.

IC Lawranec et al. ⁽⁵⁾ dans une étude pilote portant sur **8 rectites rebelles** ayant résisté aux 5-ASA aux immunosuppresseurs et à l'infliximab montrent l'intérêt éventuel d'un **onguent à base de tacrolimus.** Après 8 semaines de traitement, **6/8 patients étaient en rémission** avec une réduction voire un arrêt des corticoïdes chez 5/6. Aucun effet secondaire n'a été observé.

J Allison et al. ⁽⁶⁾ ont souhaité préciser le devenir des patients hospitalisés pour **RCH sévère.** A partir d'une série de 656 patients avec un suivi médian de 9 ans, ils montrent que **20 % sont colectomisés** au cours de cette première hospitalisation, que 6 % de plus seront colectomisés dans les 6 mois suivant la sortie. La corticothérapie est largement utilisée puisque **95 % de ces RCH sévères sortent, après leur première hospitalisation, avec des corticoïdes** et qu'une corticothérapie d'une durée de plus de 90 jours est nécessaire chez 34 % et 26 % des RCH un an et 5 ans après leur sortie.

Dans une étude rétrospective portant sur 19 **RCH sévères corticorésistantes** n'ayant pas répondu à la ciclosporine (9/19) ou à l'infliximab (10/19), EA Maser et al. ⁽⁷⁾ insistent sur le fait que **le remplacement de la ciclosporine par de l'IFX ou vice versa n'est efficace que chez 37 % des patients,** la rémission est restée en moyenne inférieure à 2 ans et demi, mais surtout des **effets secondaires sévères** sont survenus chez 16 % des RCH dont un décès. Il ne faut peut-être pas toujours vouloir retarder l'heure de la chirurgie.

Gilbert TUCAT

Réf : ⁽¹⁾ Christensen LA et al. *Alim Pharm Ther* 2008;28:1209-1213; ⁽²⁾ M Lémann et al. *Gastroenterology* 2005;128:1812-1818; ⁽³⁾ X Treton et al. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008 2009;7:80-85; ⁽⁴⁾ FJ Marion et al. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2342-2349; ⁽⁵⁾ Lawranec IC, *Alim Pharm Ther* 2008 2008;28:1214-1220; ⁽⁶⁾ J Allison et al. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:999-1003; ⁽⁷⁾ EA Maser et al. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1112-1116

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

Au cours de cette nouvelle édition de l'UEGW vient de se tenir à Vienne, les MICI se sont octroyé la part du lion, avec le plus grand nombre de présentations et de posters devant l'endoscopie. Tous les thèmes ont été abordés mais la place de choix concerne toujours les biothérapies. Nous avons essayé de vous rapporter un éventail aussi large que possible.

Karmiris et al. (Louvain) ont insisté sur l'intérêt de l'IRM non seulement dans le **bilan initial** mais également dans le **suivi des MC périnéales**. En effet, après traitement par IFX, ils observent que ce n'est que dans 50 % des cas qu'il y a concordance entre la réponse clinique et les résultats de l'IRM. Le trajet fistuleux persiste dans 71 % des cas. La présence, lors de l'IRM initiale, d'une fistule inflammatoire ou d'une collection sont des facteurs prédictifs de geste chirurgical. E Toth et al. (Malmö) montrent qu'un examen par **vidéocapsule** permet de détecter des lésions du grêle chez **34 % des MC périnéales**. Si 56 % de ces MC avaient des manifestations cliniques pouvant évoquer des lésions coliques ou du grêle, **44 % n'avaient aucun symptôme digestif**. Chez 33 % de celles-ci les lésions étaient limitées au grêle. Ceci conduit les auteurs à préconiser, dans le bilan initial d'une MC périnéale, non seulement une coloscopie mais également un examen par vidéocapsule.

Au cours des sténoses de la MC, la **dilatation endoscopique** est parfois proposée. Deux grandes séries portant sur un même nombre de patients ont été présentées. V Kessler Brondolo et al. (Lausanne) ont rapporté les résultats de **237 dilatations endoscopiques** (54 % réalisées pour sténose anastomotique), ils notent que si la première dilatation est efficace, la récurrence est fréquente (médiane : 2,25 dilatation/MC) et survient en moyenne après 4 mois. C Thienpont et al. (Louvain) rapportent également 237 dilatations endoscopiques pour sténose chez 138 MC (sténose anastomotique : 84 %). La première dilatation a été **efficace dans 97 % des cas**, les **accidents sont rares** (7 perforations, 2 traitées médicalement). Avec un suivi médian de 5,8 ans, une récurrence nécessitant une **nouvelle dilatation** a été réalisée chez **41 %** des patients, une **résection chirurgicale chez 21 %**. Une 3^{ème} dilatation ou un geste chirurgical a été nécessaire

chez 59 % des patients après un délai médian de 8 mois. **La CRP, l'activité de la MC ne sont pas des facteurs prédictifs de récurrence.**

Dans le **traitement d'entretien de la RCH**, on tend de plus en plus à référer la **prise unique de 2g de méسالazine** à 2 prises quotidiennes de 1g. AU Dignass et al. (Francfort), dans un essai randomisé concernant 362 RCH bénignes ou modérées en rémission, montrent qu'à un an **70,9 % des RCH** prenant la méسالazine en une prise restent en **rémission vs 58,9 %** dans le groupe la prenant en 2 prises. La prise unique permet une meilleure compliance et une meilleure acceptabilité, mais à compliance égale les résultats sont curieusement meilleurs avec la prise unique.

Faut-il encore faire des biopsies systématiques pour dépister la dysplasie dans la RCH ? C. Stefanescu et le GETAID ont réalisé une chromoendoscopie associée à des biopsies ciblées et des biopsies systématiques. 114 RCH ont été examinées, 121 coloscopies réalisées : 2 DALM, 36 dysplasies de bas grade, 4 dysplasies de haut grade. Une néoplasie intra-épithéliale a été observée chez 22 RCH, 4 d'entre elles à la fois sur les biopsies systématiques et sur les biopsies ciblées, mais chez 2 patients uniquement sur les biopsies systématiques. Ainsi pour les auteurs, **les biopsies systématiques, lors d'une chromoendoscopie, ne doivent pas être abandonnées puisqu'elles augmentent le rendement diagnostique de 10 %**. Faut-il remplacer la chromoendoscopie par l'examen au NBI dans le dépistage de la dysplasie au cours des MICI ? Les premières générations de NBI s'étaient révélées décevantes dans ce type d'indication. F.J.C. van den Broek et al. (Amsterdam) ont évalué l'intérêt de la **nouvelle génération de NBI** incorporant un système haute résolution (HRE) au NBI classique dans une étude randomisée avec cross-over portant sur 50 RCH. Les **résultats préliminaires sont décevants**. D'autre part A Ignjatovic et al. (Londres) montrent dans une étude randomisée que **le taux de détection de la dysplasie** au cours de la RCH est **plus élevé au cours de la coloscopie standard haute définition qu'avec le NBI** le taux de détection dans le groupe coloscopie standard a été de 21 % vs 14,3 % dans le groupe NBI

Gilbert TUCAT

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



Rédacteur en chef : Gilbert TUCAT – La Lettre MICI, 32 bd de Courcelles-75017-Paris – Tél. : 01 47 63 01 22 – Fax : 01 43 45 43 03 – E-mail : lettremici@club-internet.fr
Pour s'abonner ou se désabonner à la Lettre MICI adresser un mail à lettremici@club-internet.fr

Demail, l'objectif thérapeutique dans les MICI sera la cicatrisation muqueuse. A partir d'une série de 509 cas incidents de MICI (363 RCH, 146 MC) ayant subi une endoscopie un an après la poussée initiale, JC Solberg et al. (Oslo) montrent que la **cicatrisation muqueuse à un an est associée à une réduction du risque d'intervention dans les 5 années**, autant pour la RCH (HR : 0,34) que pour la MC (HR : 0,42). Des résultats comparables ont été rapportés par F Schnitzler et al. (Louvain). Seulement 14,1 % des patients ayant une cicatrisation muqueuse à 7 mois ont nécessité une intervention vs 38 % ceux n'ayant pas cicatrisé. Très attendus, les résultats de l'étude **SONIC** ont été présentés par JF Colombel (Lille) et al. au cours de la séance plénière. Dans cet essai multicentrique portant sur 508 MC modérées à sévères naïfs d'immunosuppresseur ou d'infliximab (IFX), les auteurs ont voulu évaluer l'efficacité de ces traitements isolés ou en association. Une **rémission sans corticoïdes** a été obtenue à S26 chez **57 % des MC sous IFX + AZA, 44 % des MC sous IFX et 31 % des MC sous AZA**, une cicatrisation muqueuse chez 44 % des MC avec l'association IFX + AZA, 30 % avec IFX seul et 17 % avec l'AZA. A noter une **différence significative** entre les groupes **IFX+AZA vs AZA**, la différence n'est pas significative entre les autres groupes. Quant à la **tolérance, elle a été identique dans les 3 groupes**. A noter que les MC ayant **une CRP > 8 mg/l et/ou des lésions endoscopiques** sont ceux qui bénéficient le plus de l'association.

E Louis et le GETAID ont rapporté les résultats de **STORI**, essai évaluant les résultats de l'arrêt de l'IFX chez les MC en **rémission stable sans corticoïdes depuis un an avec l'association IFX-AZA. A un an, 57 % des MC restent en rémission**. En cas de rechute la reprise de l'IFX est efficace.

L'adalimumab (ADA) a maintenant fait sa preuve dans le traitement de la MC luminale. Comme l'IFX, l'ADA permet de **réduire les hospitalisations et les gestes chirurgicaux majeurs**. BG Feagan et al. (Calgary) montrent à partir de l'essai CHARM que le taux d'hospitalisation était réduit à 12 mois (6,8 vs 13,7 % pour le placebo). A partir des résultats du même essai, S

Schreiber et al. (Kiel) constatent une réduction des interventions chirurgicales de 80 à 90 % chez les MC traitées par ADA.

Le **passage de l'IFX à l'ADA** est-il possible ? Quels en sont les résultats ? A partir de leur base de données, JA Sheridan et al. (Dublin) ont identifié 51 MC initialement traitées par IFX qui ont reçu ensuite de l'ADA. Le switch a été réalisé pour réaction lors de la perfusion (25 %), pour perte d'efficacité (18 %), absence d'efficacité (6 %), pour convenance personnelle (51 %). **Le switch a été efficace chez 53 % en cas de réaction à la perfusion, chez 78 % en cas de perte de réponse**. Par contre, il a été **inefficace chez 35 % des MC en cas de convenance personnelle**. Quelles sont les préférences des patients ?

Au cours de la **RCH sévère**, l'IFX peut permettre d'éviter la colectomie initialement. Ce résultat se maintient : K Papamichael et al. (Athènes), dans une étude prospective sur **23 RCH sévères traitées par IFX**, montrent qu'à un an le score endoscopique reste meilleur que celui des RCH ayant reçu le placebo. Gustavsson et al. (Göteborg), dans une série de **45 RCH sévères corticorésistantes** suivies pendant 3 ans, mentionnent que **50 % des RCH traitées par IFX ont été colectomisées vs 76 % ayant reçu le placebo**. A Kohn et al. (Rome), à partir d'une série de 83 RCH, montrent également que l'IFX permet d'éviter la colectomie dans 2/3 des cas, que les résultats sont meilleurs chez les patients recevant systématiquement 3 injections d'IFX (S0, S2, S6) que chez ceux traités à la demande. Chez les **RCH ayant répondu à l'IFX et en perte de réponse, l'ADA permet d'obtenir une réponse clinique à S4 chez 50 % des patients** comme l'ont montré K Karmiris et al. (Louvain). Ces bons résultats du traitement de la RCH sévère par IFX sont un peu contradictoires avec ceux rapportés par A Walch et al. (Vienne) qui montrent que le **risque de colectomie** après traitement par **ciclosporine (Ci)** est moins élevé qu'après traitement par **IFX** après étude de 2 cohortes de RCH (49 Ci et 46 IFX). A 12 mois, 27 % des RCH traitées par ciclosporine avaient été colectomisées vs 45 % de celles traitées par IFX.

Gilbert TUCAT

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

La majorité des MC subissant une résection iléocolique ont une récurrence locale. Si le consensus ECCO mentionne que l'abstention thérapeutique, chez les patients n'ayant pas de facteur de récurrence, peut être envisagée, une iléocoloscopie entre le 6^{ème} et le 12^{ème} mois doit être réalisée pour dépister une récurrence endoscopique agressive. En cas de MC blanchie par une résection iléocolique mais chez des patients ayant plus d'un facteur de risque de récurrence (moins de 30 ans, fumeur, corticothérapie dans les 3 mois précédant l'intervention, antécédent de résection intestinale, maladie perforante) les immunosuppresseurs sont indispensables. GR d'Haens et al.⁽¹⁾ rapportent, dans une étude prospective randomisée, 62 MC ayant plus d'un facteur de risque de récurrence traitées en post-opératoire par du métronidazole (750 mg/j pendant 3 mois) associé soit à de l'AZA (100 à 150 mg/j) soit à un placebo. Une récurrence endoscopique a été observée chez 43,7 % des MC ayant reçu l'AZA vs 69 % des MC ayant reçu le placebo. Si **l'AZA ne supprime pas le risque de récurrence post-opératoire, il le réduit considérablement justifiant sa mise en route systématique chez les MC à risque élevé de récurrence.**

J Jones et al.⁽²⁾ ont voulu évaluer s'il existe une corrélation entre le CDAI, le score endoscopique simplifié de la MC (SES-CD), le CRP ultra-sensible, l'interleukine IL-6, la calprotectine et la lactoferrine fécales. Chez 164 MC, ils ne retrouvent **aucune corrélation entre le CDAI et le SES-CD ni entre le CDAI et la CRP, l'IL-6, la calprotectine et la lactoferrine.** Par contre, les taux de CRP, d'IL-6, de calprotectine et de la lactoferrine étaient significativement plus élevés chez les MC dont le SES-CD était élevé. Ainsi **CRP et biomarqueurs sont corrélés avec l'activité endoscopique (SES-CD) mais pas avec l'activité clinique (CDAI).**

A partir d'une étude rétrospective, S Caspersen et al.⁽³⁾ montrent que l'infliximab (IFX), au cours des MICI, est efficace et bien toléré. Ils rapportent les résultats concernant **651 MICI** (619 MC, 15 RCH et 17 CI) **traitées par IFX** (3351 perfusions, médiane : 3/MICI) entre 1999 et 2005. Une **réponse** a été observée chez **82,7 %** des patients, des réactions lors de la perfusion ont été notées chez 4,4 %. Les **réactions étaient significativement moins fréquentes chez les MICI sous AZA ou MTX** (3

% vs 6,5 %). Quatre cancers ont été observés pour 5,9 attendus (SIR : 0.7 ; 95% CI, 0.2-3.2).

M Ferrante et al.⁽⁴⁾ publient une étude rétrospective évaluant l'efficacité de l'IFX dans la prévention de la colectomie. Le traitement d'induction a consisté soit en une injection d'IFX (5 ou 10 mg/kg) soit 3 injections d'IFX à S0, S2 et S6. Les 81 patients répondeurs (67 %) ont ensuite reçu de l'IFX soit toutes les 8 semaines (75 %) soit à la demande. Le suivi médian a été de 33 mois. **17 % des RCH ont été colectomisées mais 68 % des répondeurs ont eu une rémission prolongée** ne nécessitant ni corticoïdes, ni immunosuppresseurs, ni ciclosporine. Les **facteurs prédictifs de colectomie** ont été **l'absence de réponse clinique à court terme, une CRP initiale > 5mg/l, des traitements antérieurs par corticoïdes ou ciclosporine** par voie veineuse.

A partir du registre EPIMAD, G Vernier-Massouille et al.⁽⁵⁾ ont identifié **404 MC âgées de moins de 17 ans.** Dans cette cohorte **la localisation iléocolique est la plus fréquente** (63 %), la maladie est **extensive dans 31 % des cas, une complication est révélatrice dans 29 % des cas** ou elle survient **dans le suivi chez 59 % des MC.** Un acte chirurgical est nécessaire chez 20 % des MC après 3 ans d'évolution, chez 34 % à 5 ans. L'analyse multivariée montre que le **risque d'une intervention chirurgicale est augmenté dans les formes sténosantes** (HR, 2,54 ; 95 % CI : 1,58-4,01), **lorsqu'une corticothérapie est nécessaire** (HR, 2,98 ; 95 % CI : 1,64-5,41) mais **la prescription d'AZA réduit ce risque** (HR, 0,51 ; 95 % CI : 0,33-0,78) et pourrait ainsi modifier l'histoire naturelle.

A noter une bonne revue générale⁽⁶⁾, concernant un problème qui touche **50 % des MICI** : la **déminéralisation osseuse** abordant diagnostic, pathogénie et prise en charge.

Gilbert TUCAT

Réf : ⁽¹⁾ GR d'Haens et al. *Gastroenterology* 2008;135:1123-1129 ⁽²⁾ J Jones et al. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008 ;6:1218-1224 ⁽³⁾ S Caspersen et al. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:1212-1217. ⁽⁴⁾ M Ferrante et al. *JCC* 2008 ;2 :219-225 ⁽⁵⁾ G Vernier-Massouille et al. *Gastroenterology* 2008;135:1106-113, ⁽⁶⁾ M Reinshagen *JCC* 2008;2 :202-207

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



Ce mois-ci, de **nombreuses publications sur les anti-TNF** portant sur de grandes séries sont annoncées portant à la fois sur leur tolérance et sur leur efficacité.

En ce qui concerne la **tolérance**, l'équipe d'Edinbourg ⁽¹⁾ rapporte une série de 202 patients (78 % de MC) traités par anti-TNF avec un suivi médian de 2,4 ans soit 620 patient-années dont 19,1 % de MC traitées par adalimumab (ADA). Les auteurs signalent 6 cancers (3 bronchiques, 2 lymphomes, 1 myélodysplasie), 6 suspicions de maladie démyélinisante, 20,8 % d'infections dont 52 % sévères. Les auteurs mentionnent qu'il n'y a pas de certitude sur un lien de cause à effet entre ces complications et les anti-TNF mais que ces données incitent à **la prudence et à la discussion cas par cas du bénéfice/risque**.

H Fidder et l'équipe de Louvain ⁽²⁾ ont évalué la tolérance de l'IFX, dans leur centre, 14 ans après son emploi dans le traitement des MICI et l'a comparé à celle des autres thérapeutiques durant la même période. Ils observent que 13 % des MICI sous infliximab (IFX) ont souffert d'un effet secondaire sévère versus 19 % dans le groupe contrôle. Il n'y a aucune différence en terme de mortalité, de cancer ou d'infection. **L'effet secondaire le plus fréquemment observé** a été dermatologique dont des **éruptions psoriasiformes** (20 %).

F Schnitzler et al. ⁽³⁾, de la même équipe, rapportent une étude de cohorte portant sur 614 MC consécutives traitées par IFX avec un suivi médian de 55 mois. F Schnitzler et al. montrent que 10,9 % n'ont pas de réponse initiale. Chez les répondeurs, **une réponse prolongée est notée chez 64,4 % des MC**. Un traitement d'entretien a été suivi par 31,7 % des MC. Des effets secondaires ont nécessité l'arrêt de l'IFX chez 12,8 %, une **perte de réponse** a été notée **chez 21,6 % des MC**. Il est à signaler que le nombre d'hospitalisations et d'interventions a été plus important chez les MC traitées à la demande que chez celles recevant un traitement d'entretien.

Initialement contre-indiquée en cas de suspicion de sténose, l'IFX garde sa place dans cette indication, lorsqu'elle est due à l'inflammation. AL Pelletier et al. ⁽⁴⁾,

dans une étude rétrospective portant sur **18 MC** (14 sous CS et 13 sous IS) ayant une **sténose symptomatique** complète ou intermittente traitées par IFX, montrent qu'à la 8^{ème} semaine une réponse complète ou partielle est observée chez respectivement 10 et 7 MC. **Une seule MC n'a pas répondu**. Après un suivi médian de 18 mois, **sous traitement d'entretien par IFX, 3 restaient en rémission complète, 10 en rémission partielle**. Le facteur prédictif de réponse rapide à l'IFX est la nécessité de mettre en route ou d'augmenter les doses de corticoïdes : témoin du rôle essentiel de la note inflammatoire dans cette indication.

Peut-on encore se passer souvent des anti-TNF au cours de la MC ? A un moment où la stratégie du top-down est de plus en plus préconisée, G Cullen et al. ⁽⁵⁾ mettent en effet en garde sur cette attitude et constatent que, dans leur centre, un suivi rigoureux des guidelines américains et de l'ECCO recommandant la stratégie du step-up a permis, avec un suivi de 5 ans, de mettre en rémission 92 % des MC. **Seuls 29 % des MC ont reçu de l'IFX**, mais 54 % ont nécessité une résection chirurgicale. Finalement, **à 5 ans, 35 % des MC n'ont nécessité ni chirurgie ni IFX**.

La **déminéralisation osseuse** au cours des MICI pose toujours le problème de sa prise en charge. Dans une étude prospective d'une durée d'un an portant sur 39 RCH corticodépendantes sous prednisone (# 10 mg/j avec dose cumulée de l'ordre de 20 g) S Kitazaki et al. ⁽⁶⁾ montrent que **l'alendronate est plus efficace que la vitamine D** pour corriger la déminéralisation osseuse et que, contrairement à ce qui est préconisé dans la plupart des guidelines, il devrait être proposé même chez les patients de moins de 65 ans.

Gilbert TUCAT

Réf : ⁽¹⁾ Lees CW et al. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29:286-297 ⁽²⁾ Fidder H et al. *Gut* 2009;58:501-508, ⁽³⁾ Schnitzler F et al *Gut* 2009;58:492-500, ⁽⁴⁾ Pelletier AL et al *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29: 279-285, ⁽⁵⁾ Cullen G *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:323-328, ⁽⁶⁾ Kitazaki S et al. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29:424-430

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