

### Y A-T-IL UNE PLACE POUR LE CYCLOPHOSPHAMIDE (ENDOXAN) DANS LES MICI ?

Le cyclophosphamide présente de nombreuses indications en hématologie mais aussi dans les pathologies auto-immunes (lupus, sclérodermie) et dans les vascularités (wegener, polyangéite microscopique). Son intérêt est aussi démontré dans les pathologies inflammatoires chroniques comme la maladie de Horton. Dans les MICI, cette molécule immunosuppressive n'avait pas été étudiée.

Un premier cas [1] avait montré l'intérêt inattendu du cyclophosphamide chez une femme porteuse d'une maladie de Crohn corticodépendante avec atteinte anale. La patiente ayant présenté un cancer du sein traité par cyclophosphamide et épirubicine, les symptômes cliniques de la maladie de Crohn se sont estompés ainsi que les signes endoscopiques. La corticothérapie a pu être baissée de 50 à 15 mg/jour.

Cette année, à l'AGA, A. Stallmach et coll. [2] ont étudié l'efficacité et l'innocuité du cyclophosphamide chez huit patients porteurs de MICI corticorésistants. Il s'agissait de six maladies de Crohn et de deux colites indéterminées gardant un score de Best entre 260 et 480 sous traitement. Il s'agissait d'une étude ouverte sans groupe contrôle. Tous les patients recevaient quatre à six cycles de 750 mg d'endoxan. Les cytokines pro-inflammatoires étaient dosées dans les lymphocytes avant et sous traitement et leurs transcrits recherchés dans la muqueuse colique avant et après endoxan. Les résultats étaient excellents sur le plan clinique. Tous les patients amélioraient leur score CDAI dès la 2<sup>e</sup> cure et six patients étaient en rémission (CDAI < 150) à la fin du 3<sup>e</sup> mois. Après un second cycle d'endoxan, le dernier patient obtenait une rémission clinique. Tous les patients inclus étaient toujours en rémission après dix-huit mois de suivi. La corticothérapie a pu être baissée significativement dans tous les cas. Sur le plan physiopathologique, les transcrits des cytokines étaient significativement abaissés dans la muqueuse colique sous traitement alors que les taux de cytokines sanguins étaient comparables.

Commentaires : malgré les limites de cette étude (peu de patients, étude ouverte, pas de groupe contrôle), le cyclophosphamide paraît apporter un plus dans les MICI corticorésistants. L'effet immunosuppresseur de la molécule est bien connu dans les vascularités et ces résultats favorables ne peuvent nous surprendre. Les résultats concernant les taux de transcrits dans la muqueuse colique apportent un plus sur le mécanisme d'action de cette molécule. Bien entendu, tout reste à faire et à confirmer. La dose choisie par les auteurs et le nombre de bolus est comparable à celui choisi dans les vascularités. Peut-on l'optimiser ? La voie orale, peut-elle être une alternative aux bolus voire un relais ? Il est sûr que les perfusions d'endoxan ont un intérêt lié à la facilité d'utilisation (sur deux heures, sans phénomènes allergiques) mais nécessitent un contrôle de la NFS (risque de lymphopénie) et électrique (élargissement du QT). Il est surprenant, malgré tout, du peu d'effets secondaires relatés par les auteurs. Les risques de leucopénies sont fréquents pouvant imposer des baisses de doses voire un élargissement des cycles. Les risques infectieux notamment pneumocystoses doivent faire discuter un traitement préventif par bactrim. Enfin, des risques importants de cystites hémorragiques peuvent se discuter pour de fortes doses de l'uromitexan.

Conclusion : le cyclophosphamide paraît très intéressant en bolus dans les colites corticorésistants. Des études pilotes s'imposent pour confirmer ces résultats et ainsi optimiser sa prescription.

Xavier ROBLIN  
Septembre 2002

#### RÉFÉRENCES

1. RIEGER N. et coll. — *Digestive Diseases and Science*, 1997, 42, 2367-2369.
2. STALLMACH A. et coll. — AGA, San Francisco, 2002, A 506.

### QUEL FUTUR DANS LES MICI ?

Du fait d'une meilleure connaissance de la physiopathologie des MICI, de nouvelles stratégies thérapeutiques commencent à poindre pour les années futures.

Les essais sur les **probiotiques** se multiplient dans la maladie de Crohn. Cette approche paraît parfaitement logique du fait du rôle central de la flore luminale dans la genèse de cette pathologie. L'administra-

tion d'une bactérie « saine » pourrait ainsi permettre d'obtenir des résultats cliniques tant dans les poussées que peut être dans la prévention. Des résultats prometteurs ont ainsi été notés dans les pouchites en les comparant au placebo. Par contre, une étude très récente [1] ne montre aucun effet dans la prévention et la gravité des récidives de MC sous probiotique après chirurgie mais cet essai n'a pas été fait sur une longue durée.

Dans la maladie de Crohn, la réponse immunitaire est de type TH1 avec production par les macrophages entre autres d'interleukines 12. Il paraissait donc logique de travailler sur les Ac antiIL 12. Des études de phase 2 sont en cours. L'utilisation de l'IL 10 est plus avancée. Cette cytokine a tendance à diminuer la réponse TH1, la rendant théoriquement intéressante. Des études de phase 3 montrent, certes, une certaine réponse (baisse de l'activité de la MC) mais cette amélioration reste minime. L'IL 11, avec l'espoir d'améliorer l'intégrité de la muqueuse digestive, pourrait elle aussi être intéressante. Des pistes à suivre...

L'approche thérapeutique par les anticorps anti-intégrines pourrait aussi être une piste du futur. En effet, l'intégrine augmente le recrutement cellulaire dans la muqueuse digestive. Des résultats préliminaires avec des anticorps anti alpha4 bêta7 au cours des RCUH montrent une baisse de l'activité de la maladie sous cette molécule.

Une des grandes voies d'avenir passerait sans doute par des molécules pouvant moduler ou inhiber

les NFKB, permettant ainsi de diminuer l'activation lymphocytaire ou macrophagique. Des résultats préliminaires avec les **antagonistes de la P38** confirment cet intérêt.

Enfin les **PPAR gamma** pourraient être intéressants dans l'arsenal thérapeutique des RCH. Dans une étude ouverte et de petite taille [2], l'utilisation de la **Rosiglitazone** (utilisée dans le diabète de type 2) au cours des RCUH restant modérément actives sous 5ASA et corticothérapie a permis d'obtenir une rémission clinique dans 27 % des cas.

Au total, une meilleure compréhension de la physiopathologie des MICI a permis d'ouvrir d'autres voies à la recherche thérapeutique. L'avenir nous dira lesquelles confirmeront leur intérêt en clinique.

Xavier ROBLIN  
Septembre 2002

#### RÉFÉRENCES

1. PRONTERO C. et coll. — *Gut*, 2002, 51, 405-409.
2. LEWIS J.D. et coll. — *Am. J. Gastroenterol.*, 2001, 96, 3323-3328.

## SYNDROME DE BARRETT (SB) : UN ICEBERG DE TAILLE MÉCONNUE ?

La prévalence du SB est très variable en fonction des études (10 à 14 % en cas de RGO) et reste méconnue chez les sujets asymptomatiques. On comprend pourtant l'importance et les conséquences de ces chiffres dans sa prise en charge (modalités de surveillance et thérapeutiques en terme de coût). Cameron *et coll.* avaient montré que la prévalence de SB retrouvé à l'endoscopie était de 23 pour 100 000 habitants, mais s'élevait au cours des autopsies à 376 pour 100 000 habitants ! Deux hypothèses pouvaient être portées devant cette discordance : soit à l'absence de symptômes de RGO dans la grande majorité des cas, soit à un défaut dans la prise en charge diagnostique de SB devant un symptôme évocateur.

L'étude : Gerson *et coll.* [1] ont inclus 110 sujets volontaires âgés de plus de 50 ans (vétérans de l'armée) indemnes de tout symptôme de reflux. Les définitions du SB, de la taille, de la dysplasie éventuelle étaient clairement exposées, les procédures biopsiques standardisées et l'histologie relue par deux anatomopathologistes indépendants. Les auteurs ont retrouvé une prévalence de SB dans 25 % des cas ; 8 (7 %) présentaient un segment long de SB et 19 (17 %) un segment court. Les auteurs ne montraient pas d'augmentation du taux d'obésité, tabac, alcool ou antécédents familiaux de RGO dans la famille, dans ce sous-groupe, par rapport au groupe indemne de SB.

Commentaires : bien sûr, la population étudiée est biaisée (personnes âgées à prédominance masculine et blanche) où le risque est sans doute maximum et d'autre part, 56 % des patients pré-inclus n'ont pas souhaité participer à l'étude, ceci pouvant gêner

l'analyse. Même si l'on peut penser que la prévalence de SB est, de par son recrutement, artificiellement haute, ces chiffres concordent avec certains travaux concernant les segments courts de Barrett (6 à 24 %) et la métaplasie intestinale jonctionnelle (6 à 36 %) mais dans des populations ayant eu recours à une endoscopie haute pour un symptôme digestif. En tout cas, l'hypothèse de ne rechercher un SB qu'en cas de symptômes de RGO ne semble plus de mise. Par contre, le risque de dégénérescence néoplasique d'un SB en l'absence de RGO est mal connu. D'un côté, les enquêtes épidémiologiques [2] montrent la fréquence d'adénocarcinomes œsophagiens sans RGO dans 40 % des cas mais de l'autre, l'histoire naturelle du SB et de la dysplasie sans reflux n'est pas connue et pourrait différer de celle avec RGO.

Comme on le voit, il est maintenant clair qu'il faut modifier au plus vite nos pratiques devant cet iceberg annoncé, notamment en terme de dépistage et de surveillance. En effet, le manque majeur de sensibilité du RGO, le manque de données sur l'évolutivité du SB sans RGO vers la dégénérescence, l'absence de données suffisamment claires sur l'impact d'une surveillance endoscopique intensive en cas de SB sur la survie nous montrent la faiblesse de nos pratiques actuelles.

Xavier ROBLIN  
Septembre 2002

#### RÉFÉRENCES

1. GERSON L.B. et coll. — *Gastroenterology*, 2002, 123, 461-467.
2. LAGERGREN J. et coll. — *N. Engl. Med.*, 1999, 340, 825-831.

## CANCERS COLIQUES : FAUT-IL ADOPTER LA CŒLIOSCOPIE ?

Les indications de la cœlioscopie en chirurgie digestive se sont beaucoup étendues ces dernières années mais l'intérêt de cette technique en matière de chirurgie carcinologique colique reste controversé. La crainte de greffe néoplasique pariétale ou de dissémination péritonéale par l'insufflation a freiné tout consensus dans ce domaine. Une équipe espagnole livre dans le *Lancet* les résultats d'une étude prospective randomisée comparant la cœlioscopie (C) et la laparotomie (L) dans la chirurgie du cancer colique.

**Méthodes :** De 11/93 à 07/98, tous les cancers coliques vus dans un hôpital de Barcelone ont été inclus à l'exclusion des tumeurs métastatiques, de celles classées T4 ou occlusives, des cancers du transverse, des cancers rectaux et des patients aux antécédents de chirurgie colique.

**Résultats :** 219 patients étaient randomisés entre L (n = 108) et C (n = 111). Les deux groupes étaient comparables avec cependant plus de stade I dans le groupe C (27 contre 18). Enfin, 11 % des patients du groupe C ont été convertis à tort en laparotomie à cause d'une possible invasion des organes adjacents. Après chirurgie, 61 % des malades du groupe C contre 55 % de ceux du groupe L ont reçu une CT adjuvante en cas de stade II ou III. Le temps opératoire était supérieur dans le groupe C, mais les patients de ce groupe ont eu moins de pertes sanguines et moins de complications post-opératoires que ceux du groupe L. Il n'y a pas eu de différences de mortalité périopératoire entre les 2 groupes ni de différence de taux de rechute entre les 2 groupes après un suivi médian de 43 mois (C = 17 % vs L = 27 %,  $p = 0.07$ ). La survie globale était semblable dans les deux groupes, contrairement à la survie liée

au cancer qui était meilleure dans le groupe C (9 % de mortalité liée au cancer durant dans le groupe C versus 21 % dans le groupe L).

Dans un modèle de Cox comme en analyse multivariée, la technique opératoire apparaissait comme facteur indépendant de survie liée au cancer mais non de survie globale. Enfin, en analyse de sous-groupe, ces mêmes différences n'étaient retrouvées que pour les tumeurs de stade III et non celles de stades les plus précoces.

**Commentaires :** La supériorité de la cœlioscopie sur la laparotomie en termes de complications post-opératoires n'est pas faite pour étonner et conforte les résultats de cette technique dans d'autres indications. En revanche, la grosse surprise de cette série réside dans la différence de survie liée au cancer en faveur de la cœlioscopie. Certes, les auteurs avancent comme explication le moindre stress opératoire lié à la cœlioscopie et par là, la moindre immunodépression pouvant favoriser la dissémination tumorale per-opératoire. Cependant, ces arguments peuvent laisser sceptique, et on peut s'interroger sur une possible sélection des malades (groupes déséquilibrés, pourquoi exclure les colons transverses?). Quoi qu'il en soit, ces résultats demandent à être confirmés par des études multicentriques avant de les considérer comme acquis.

Pascal ARTRU et Gérard LLEDO  
Octobre 2002

### RÉFÉRENCE

LACY A.M., GARCIA-VALDECASAS J.C., DELGADO S. *et al.* — *Lancet*, 2002, 359, 2224-2229.

## DU NOUVEAU SUR LES MICI : UN DIU SUR LA TOILE

En France, l'hépto-gastro-entérologie a toujours été novatrice en ce qui concerne la FMC, essentiellement grâce à sa dynamique association nationale (FMC-HGE) enviée par de nombreuses autres spécialités. L'université garde un rôle essentiel dans la formation initiale mais participe aussi activement à l'enseignement des spécificités de notre profession par la réalisation de DIU en cancérologie digestive, en proctologie, en endoscopie, en explorations fonctionnelles. Soucieux de leur formation, les hépto-gastro-entérologues libéraux et hospitaliers sont de plus en plus nombreux à participer à ces enseignements qui, dans un avenir proche, pourraient rentrer en ligne de compte dans les critères d'accréditation du médecin spécialiste. Mais les obligations professionnelles, l'éloignement des centres universitaires sont des facteurs limitant l'accès du spécialiste, hospitalier ou libéral, à ce type de FMC.

Les bouleversements survenus durant ces dernières années, tant dans le domaine de la physiopathologie que de la thérapeutique des Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales (MICI), passionnent le monde de l'hépto-gastro-entérologie. Tous les HGE, hospitaliers ou libéraux, sont confrontés à des décisions parfois difficiles justifiant une formation de haut niveau. Aucun DIU sur ce thème n'existait jusqu'à présent. Est-il possible de faciliter l'accès à l'enseignement d'un tel DIU à tous ? C'est le défi qu'ont décidé de relever conjointement le GETAID et le CREGG, co-organisateurs de ce DIU MICI placé sous l'égide de la SNFGE, en organisant un enseignement via Internet. D'une durée de 6 mois, ce DIU débutera avec la nouvelle année. Il est ouvert aux internes en formation et aux médecins hospitaliers et libéraux. L'objectif est de mieux faire connaître les MICI, leur prise en charge thérapeutique et de transmettre l'en-

seignement par l'image. Grâce à Internet, chacun des 25 cours est mis en ligne pendant une semaine durant laquelle l'étudiant peut se connecter lorsqu'il le souhaite avec un code d'accès. Pour ceux qui ne maîtrisent pas Internet, une aide en ligne est mise à leur disposition. Chaque cours comprend une mise au point de 10 pages avec bibliographie, deux cas cliniques interactifs qui permettent à l'étudiant de tester ses connaissances, une banque d'images de qualité que les étudiants peuvent observer, analyser, archiver à leur rythme, un forum interactif où les étudiants peuvent poser des questions à l'enseignant qui répond sous 8 jours, des QCM qui permettent à l'étudiant de valider la semaine de cours et d'accéder à celui de la semaine suivante. Les notes obtenues à ces QCM comptent pour 40 % de la note de l'examen de fin d'étude qui se déroulera en ligne courant septembre.

Les cours se dérouleront du 6 janvier 2003 pour se terminer au 14 juillet. Les inscriptions se font soit auprès de l'université Paris VI (Scolarité Faculté St Antoine Tél. : 01 40 01 14 91 E-mail : Christine.Josse@admsa.jussieu.fr), soit auprès de l'université de Lille 2 (Département de FMC Tél. : 03 20 62 68 65 – 03 20 62 68 53 Fax : 03 20 62 77 27 E-mail : depfmc@univ-lille2.fr). Ne doutons pas que ce DIU sera un succès compte tenu du panel des experts de renommée internationale. S'il s'agit d'une première dans le domaine de l'hépto-gastro-entérologie, il faut savoir qu'une expérience analogue a été menée l'an dernier avec un DIU sur le rhumatisme inflammatoire qui a obtenu un franc succès auprès d'une centaine d'étudiants.

Gilbert TUCAT  
Novembre 2002

## INTÉRÊT DU BUDESONIDE DANS LA PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DE LA COLITE COLLAGÈNE

Le tableau clinique et histologique de la colite collagène (CC) est maintenant bien décrit. Sa physiopathologie reste encore discutée. Son traitement est encore mal codifié. De nombreuses études ont été rapportées mais elles sont souvent de faible puissance, sans groupe contrôle entre autres. Actuellement, les molécules les plus utilisées sont les corticoïdes et à moindre degré, les salicylates. Les taux de réponse sous corticothérapie sont d'environ 80 % mais les rechutes à l'arrêt du traitement et tous les effets secondaires bien connus imposent de trouver des alternatives. Quelques études courtes avaient montré l'intérêt du budésônide dans les CC réfractaires aux corticoïdes. L'avantage de cette molécule est lié à un très faible taux d'effets secondaires systémiques.

L'étude [1] : il s'agit d'une étude randomisée comparant le budésônide à un placebo à la dose de 9mg/j pendant 6 semaines. Tous les patients inclus ont eu une coloscopie avant et après traitement.

Les résultats : 51 patients ont été inclus mais 45 ont continué l'étude jusqu'au bout. Le taux de rémission clinique à la fin des 6 semaines de traitement (moins de 3 selles par jour) était significativement plus élevé dans le groupe budésônide *versus* placebo que ce soit en analyse perprotocole (87 % *vs* 13,6 %) ou en intention de traiter (77 % *vs* 12 %) :  $p < 0,01$ . Sur le plan histologique, une amélioration était retrouvée chez 14 patients (61 %) sous budésônide contre 1 seul sous placebo (4 %). Le nombre d'effets secondaires était plus élevé sous budésônide (10 cas) contre 3 sous placebo sans être significatif :  $p = 0,052$ ... Après cross-over, 13 patients du groupe placebo ont été mis en rémission sous budésônide avec une amélioration histologique dans plus d'un cas sur deux.

Les commentaires : Les études thérapeutiques concernant la CC sont difficiles du fait de l'évolution imprévisible de cette maladie avec la possibilité de rémission spontanée. Malgré tout, cette étude avec groupe contrôle suivi d'un cross-over montre sans

discussion l'intérêt du budésônide dans cette pathologie. Si l'amélioration histologique est fréquente, il faut noter qu'elle porte surtout sur le phénomène inflammatoire, la réduction de la bande de collagène étant identique dans les deux groupes. Il est possible qu'un traitement plus long aurait été plus efficace sur ce plan. Les auteurs montrent le faible taux d'effets secondaires sévères dû à la molécule avec seulement deux arrêts sous traitement, mais dans près de 40 % des cas, les patients ont présenté des complications minimales. Alors que nous pensions que le budésônide se libérait uniquement dans l'iléon terminal et le colon droit, une étude récente [2] montrait que la molécule était absorbée dans l'ensemble du cadre colique. Bien entendu, l'intérêt de cette étude va être axé sur le devenir des patients ayant répondu au traitement. Y aura-t-il rechute ? Devrons-nous envisager un traitement d'entretien ? Des premiers résultats suggèrent [3] que ces patients restent en rémission après un an de suivi ou peuvent bénéficier de 3mg de budésônide en entretien. D'autres molécules (sels de bismuth, cholestyramine) peuvent être intéressantes mais doivent être confirmées avec des études randomisées contre placebo.

Conclusion : le budésônide est un traitement efficace et avec peu d'effets secondaires dans la prise en charge de la CC. Plus de deux patients sur trois sont mis en rémission et une fois sur deux, une amélioration histologique est retrouvée, malgré la persistance fréquente de la bande collagène. L'avenir nous permettra de mieux cerner la durée de traitement voire l'intérêt d'un traitement d'entretien.

Xavier ROBLIN  
Novembre 2002

### RÉFÉRENCES

1. MIEHLKE S. et coll. — *Gastroenterology*, 2002, 123, 978-984.
2. EDSBACKER S. et coll. — WCG 2002, abstract.
3. TROMM A. et coll. — *Am. J. Gastroenterol.*, 1999, 94, 1871-1875.

## ENDOCLUB NORD : LE « LIVE » AUTREMENT

Comme chaque année depuis 1991, Endoclub Nord organise à la Toussaint, pendant 2 jours, la plus grande réunion endoscopique d'Europe en « live », dans le centre de congrès de Hambourg. Cette réunion rassemble les équipes de trois grands hôpitaux de Hambourg situés à Altona (F. Hagenmueller), Eppendorf (N. Soehendra) et Barmbeck (J. Gebhardt). Les démonstrations sont presque exclusivement faites par les opérateurs locaux ; les experts étrangers invités contribuent simplement à la discussion. Cette année cependant, Costamagna, Devière et Ponchon firent chacun une intervention. L'importance de l'audience (1300 cette année) vient de l'organisation particulière de la discipline digestive en Allemagne : le gros des troupes est formé de généralistes, médecins internistes et même spécialistes d'autres disciplines (néphrologie, rhumatologie) pratiquant l'endoscopie ; les spécialistes stricts en endoscopie digestive sont en minorité. Il y a 10 à 15 % de participants étrangers venant de pays germanophones (tout se passe en allemand mais avec traduction anglaise). La réunion est soutenue par deux partenaires industriels : Altana pour les médicaments et Olympus pour l'endoscopie ; le soutien de l'industrie pharmaceutique est logique car il y a un large auditoire de médecins généralistes prescripteurs. La réunion impressionne tant par la perfection de l'organisation que par la puissance exprimée ; une fois de plus la force naît de l'union entre équipes... Pendant la première journée, les démonstrations d'endoscopie exclusivement thérapeutique se succèdent à un rythme très rapide en passant d'un centre hospitalier à l'autre ; il n'y a pratiquement pas de discussion. Parfois, deux séances simultanées sont projetées en parallèle pour comparer deux méthodes différentes de traitement (ce fut le cas pour le traitement endoscopique du diverticule de Zencker). Changement d'atmosphère pour la 2<sup>e</sup> journée consacrée à la discussion des cas traités la veille, durant 5 heures consécutives. De cours extraits des

bandes vidéo sont revus et un groupe d'experts (étrangers et allemands) donne la réplique aux questions de l'assistance. Il s'agit plus de préciser les indications que de commentaires sur la technique elle-même. Deux tables rondes de qualité : l'une sur le bien fondé des démonstrations en « live », arbitrée par Riemann (Ludwigshaffen), confronte le tenant du « live » (Neuhaus, Dusseldorf) et celui des enregistrements vidéo différés (Mossner, Leipzig). L'autre table ronde analyse la stratégie de développement de la colonoscopie face au boom des indications de dépistage, en présence de responsables de la campagne médiatique sur la prévention du cancer colorectal.

Les réunions endoscopiques sont généralement destinées à des spécialistes exclusifs et déjà expérimentés ; les participants y trouvent des éléments directement applicables à leur propre pratique. Endoclub Nord s'inscrit sur un créneau différent en offrant une vitrine très complète du potentiel de l'endoscopie thérapeutique moderne à ses clients (les médecins prescripteurs). Il est alors logique que les démonstrations soient rapides et sans discussion approfondie en direct puisque la grande majorité de l'audience ne les pratiquera pas. Les réunions avec démonstrations endoscopiques peuvent différer par : — la méthode : bandes vidéo à visée pédagogique en différé, démonstrations en « live » avec experts locaux ou étrangers — le sujet : diagnostic de qualité ou technique thérapeutique — l'auditoire ciblé : spécialistes confirmés, spécialistes débutants souhaitant s'initier (ce fut le cas du dernier symposium EUS à New York), médecins prescripteurs s'informant des possibilités de l'endoscopie. On peut remarquer qu'une réunion de démonstrations endoscopiques exclusivement diagnostique trouverait sa place auprès des médecins généralistes en France.

René LAMBERT  
Novembre 2002