

JAG

N°4

Septembre 2015

JOURNAL ALGÉRIEN DE GASTROENTÉROLOGIE



ORGANE OFFICIEL DE LA
SAHGEED

SOCIÉTÉ ALGÉRIENNE D'HÉPATO-GASTRO-ENTÉROLOGIE ET D'ENDOSCOPIE DIGESTIVE

N°ISSN 2392-5299

MISE AU POINT
HÉLICOBACTER PYLORI
ET CARCINOGENÈSE

ARTICLE ORIGINAL
L'APPRENTISSAGE DE
LA CHIRURGIE
LAPAROSCOPIQUE
POUR CANCER COLORECTAL
EST-IL TOUJOURS SYNONYME
DE MORBIDITÉ ET DE
MAUVAISE QUALITÉ
DE RÉSECTION ?

CAS CLINIQUE
COMMENTÉ
DYSPNÉE CHEZ LE
CIRRHOTIQUE



DOSSIER FMC · TRAITEMENT DES MICI



IMAGE
RADIOLOGIQUE
COMMENTÉE

CARCINOME
HÉPATOCELLULAIRE
FIBROLAMELLAIRE

Gastro NEWS

LE BUREAU DE LA SAHGEED

Président **Pr. Saadi BERKANE**

1^{er} Vice-Président **Pr. Nabil DEBZI**

2^{ème} Vice-Président **Pr. Chahrazed HAKEM**

3^{ème} Vice-Président **Pr. Abdelmalek BALAMANE**

Secrétaire général **Dr. Karim LAYAIDA**

Secrétaire générale-Adjoint **Dr. Houria SAOULA**

Trésorier **Pr. Mhamed NAKMOUCHE**

Trésorier-Adjoint **Dr. Farid BELGHANEM**

Représentant de l'Est **Pr. Talal HAMMADA**

Représentant des spécialistes de santé publique **Dr Omar LOUAHADJ**

Représentant de l'Ouest **Pr Bouzid ARBAOUI**

The screenshot displays the SAHGEED website interface. At the top left is the logo and name 'SAHGEED' with the full name 'SOCIÉTÉ ALGÉRIENNE D'HÉPATO-GASTRO-ENTÉROLOGIE ET D'ENDOSCOPIE DIGESTIVE'. To the right is a 'MON COMPTE' section with fields for 'Nom d'utilisateur' and 'Mot de passe', and buttons for 'Accéder à mon compte', 'Créer un compte', and a link for 'Mot de passe oublié?'. Below this is a navigation menu with 'ACCUEIL', 'MOT DU PRÉSIDENT', 'LE BUREAU', 'STATUTS', 'NOS PARTENAIRES', 'LIENS RECOMMANDÉS', and 'CONTACT'. The main content area is titled 'JOURNAL NATIONAL D'HÉPATO-GASTROENTEROLOGIE' and features three covers of the 'JAG' journal (N°1, N°2, N°3). Each cover has a 'Télécharger ici' link below it. At the bottom, there is a copyright notice 'Copyright © SAHGEED 2015. Tous droits réservés.' and 'Site développé par C.COM'.

Le journal algérien de gastroentérologie est disponible sur le site de la SAHGEED

Directeur de la rédaction

Nabil DEBZI

Rédacteur en chef

Nawel AFREDJ

Comité de rédaction

Sid Ahmed ALLAL

Zine-Charef AMIR

Saadi BERKANE

Chafik BOUZID

Sid Ahmed FARAOUN

Nadjib KADDACHE

Karim LAYAIDA

Rachid OULD GOUGAM

Khadidja SAIDANI-MEHIZ

Ahmed SALAH

Comité scientifique national

Bouزيد ARBAOUI

Fatima ASSELAH

Hocine ASSELAH

Fatima BADJI

Abdelmalek BALAMANE

Malika BAGHDADI

Leila BEKRI

Kafia BELHOCINE

Mohammed Amine BENATTA

Kamel BENTABAK

Hamza BOUASRIA

Tadjeddine BOUCEKINE

Nassima BOUNAB

Abderrezak BOUSSELOUB

Farid CHAOUI

Karim CHAOUI

Yazid CHIKHI

Tayeb DJADEL

Kara Turki DOUIDI

Samir GOURARI

Shahrazad HAKEM

Talel HAMMADA

Zohra IMESSAOUDÈNE

Linda KECILI

Omar LOUAHADJ

Mohammed Serradj KERMOUNI

Jamila MAMMERI

Chafika MANOUNI

Mhammed NAKMOUCHE

Mohammed OUKAL

Samir ROUABHIA

Rafik SAICHI

Nadia TERKI

Mohammed ZERROUG

Abdelaziz ZIARI

Comité scientifique international

Karim BOUDJEMA (France)

Vincent LEROY (France)

Ariane MALLAT (France)

Rajender REDDY (USA)

Fernand VICARI (France)

p04

EDITORIAL

M. Nakmouche.

Service de Gastroentérologie, CHU Bab El Oued, Alger.

p05

ARTICLE ORIGINAL

L'APPRENTISSAGE DE LA CHIRURGIE LAPAROSCOPIQUE POUR CANCER COLORECTAL EST-IL TOUJOURS SYNONYME DE MORBIDITÉ ET DE MAUVAISE QUALITÉ DE RÉSECTION ?

M. Abid⁽¹⁾, I.H. Boutekedjiret⁽¹⁾, M. Brahimi⁽¹⁾, Z. Kordjani⁽¹⁾, A. Ourabah⁽¹⁾, M. Makhlouf⁽²⁾, A. Hammani⁽³⁾

(1) Centre Anti-Cancer de Batna.

(2) Clinique El-Farabi, Annaba.

(3) Clinique Debussy - CPMC, Alger.

DOSSIER FMC. TRAITEMENT DES MICI :

p10

• TRAITEMENT MÉDICAL HORS ANTI-TNF DANS LA MALADIE DE CROHN

N. Kaddache.

Service de Gastroentérologie.

CHU Mustapha Alger.

p18

• TRAITEMENT MÉDICAL HORS ANTI-TNF DANS LA RCH

L. Kecili.

Service de Gastroentérologie.

CHU Mustapha Alger.

p30

• QUELLES SONT LES INDICATIONS DES ANTI-TNF EN 2015

M.A. Bigard.

Service d'Hépatogastroentérologie.

CHU de Nancy hôpital Brabois, France.

p34

• UTILISATION PRATIQUE DES ANTI-TNF

L. Gamar.

Service de Gastroentérologie.

CHU Mustapha Alger.

p44

MISE AU POINT

HÉLICOBACTER PYLORI ET CARCINOGENÈSE

K. Saidani-Mehiz.

Service de Gastroentérologie.

Hôpital Central de l'Armée d'Alger.

p54

CAS CLINIQUE COMMENTÉ

DYSPNÉE CHEZ LE CIRRHOTIQUE

M. Ghediri⁽¹⁾, N. Afredj⁽¹⁾, Y. Bouhouita⁽²⁾, N. Guessab⁽¹⁾, I. Ouled Cheikh⁽¹⁾, R. Kerbouche⁽¹⁾, N. Debzi⁽¹⁾.

(1). Service d'Hépatologie CHU Mustapha Alger.

(2). Service de Cardiologie CHU Mustapha Alger.

p57

GASTRONEWS

N. Afredj.

Service d'Hépatologie CHU Mustapha Alger.

p59

IMAGE RADIOLOGIQUE COMMENTÉE

CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE FIBROLAMELLAIRE

S.A. Faraoun.

Service d'imagerie médicale, Centre Pierre et Marie Curie, Alger.

p62

INSTRUCTIONS AUX AUTEURS

Edition SIGNATURE

17 Bis rue Ali Remli Bouzareah

Chevalley ALGER

Tél.:+213 (0) 21 93 70 58

email: info@signature-dz.com

www.signature-dz.com

Conception: Nadir NOUI



EDITO JAG



M. Nakmouche
Service de Gastroentérologie, CHU Bab El Oued, Alger.

C'est avec joie que je m'adresse à vous par le biais de cette jeune revue d'Hépatogastroentérologie, pour vous faire part de quelques impressions tout en introduisant ce nouveau numéro du JAG. «Nul ne saurait reprocher à un médecin de ne pas tout savoir. Par contre, il est grave, parfois criminel de ne pas savoir que l'on ne sait pas». Cette maxime exprime parfaitement l'un des principaux fondements de la formation médicale, qui est la quête continue du savoir. La FMC (formation médicale continue) est un maillon essentiel dans la formation post-universitaire, puisqu'il s'agit du perfectionnement et de la mise à jour d'un savoir déjà acquis durant le cursus. Il est vrai que, dans notre pays, la FMC n'en est qu'à ses premiers balbutiements, mais il est encourageant de voir l'émergence de revues médicales et l'organisation de séminaires de formations qui représentent une des meilleures façons d'apprendre, d'évaluer et de se remettre sans cesse en question. Le JAG, revue spécialisée en Hépatogastroentérologie, est l'illustration parfaite de l'outil permettant d'aider le médecin algérien à acquérir et consolider sa formation. Voici donc ce quatrième numéro du JAG, dont le contenu est varié ; vous y trouverez des mises au point sur les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) et sur l'*Helicobacter-pylori* avec revue de la littérature, un article original sur la chirurgie laparoscopique du cancer colorectal ainsi que des cas cliniques commentés. Dans le dossier thématique de ce numéro, consacré aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, quatre sujets seront abordés.

Le Pr. M.A Bigard de l'hôpital Brabois (CHU Nancy) nous fait l'honneur de participer à la FMC de ce numéro 4, par une mise au point sur les indications actuelles des anti-TNF alpha dans la prise en charge médicale des MICI. Trois anti-TNF alpha ont reçu leur autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement des MICI en Europe, deux d'entre eux sont disponibles dans notre pays : Infliximab et Adalimumab. Le développement de ces thérapies biologiques a permis, à terme, de modifier radicalement la prise en charge des MICI, en permettant une cicatrisation plus importante des lésions muqueuses, modifiant ainsi l'histoire naturelle de ces maladies.

Dans l'article du Dr L. Gamar, vous trouverez toutes les informations dont vous souhaitez disposer lorsqu'un traitement anti-TNF alpha est envisagé dans votre pratique courante : bilan pré-thérapeutique à la recherche de contre indications, surveillance du traitement et détection de complications notamment infectieuses. Les traitements conventionnels des MICI, qui incluent les dérivés des 5 Aminosalicylés, les corticoïdes et les immunosuppresseurs (Thiopurines, Méthotrexate, Ciclosporine), occupent une place importante dans la stratégie thérapeutique des MICI. Les corticoïdes restent, au cours des MICI, un atout thérapeutique très important dans le traitement des poussées d'intensité moyennes à sévères. Les thiopurines sont indiquées, selon le consensus ECCO, dans les formes cortico-résistantes et cortico-dépendantes de MC, ainsi que dans la prévention des récurrences post opératoires. Dans la RCUH, les 5ASA restent des médicaments de base du traitement de fond. L'avènement des anti-TNF alpha a permis d'enrichir et de modifier sensiblement nos pratiques thérapeutiques, et ce, en réduisant la durée et les indications de ces traitements conventionnels.

Le Dr N. Kaddache, dans son article, exposera de façon détaillée la place actuelle de ces traitements dans la maladie de Crohn et le Pr L. Kecili abordera leur rôle dans la rectocolite ulcéro-hémorragique. L'*Helicobacter-pylori* est considéré depuis 1994 comme carcinogène de classe I, c'est-à-dire entraînant un risque de cancer certain chez l'homme. 1 à 3 % des sujets infectés pourraient développer un cancer gastrique. Le Dr K. Saidani, dans son intéressante mise au point, nous éclairera sur les liens qui existent entre l'*H-pylori* et certaines affections néoplasiques gastriques.

Dans un excellent article original ayant trait à la chirurgie colorectale, le Pr Abid confirme la supériorité de la chirurgie laparoscopique par rapport à la chirurgie classique sur le plan de la morbi-mortalité. Cette technique tend à devenir un standard dans la chirurgie du cancer colorectal. Vous trouverez également dans ce numéro un cas clinique rapporté par le Dr Ghediri, cas qui nous incite à explorer toute dyspnée chez les patients cirrhotiques, car pouvant être révélatrice d'une complication cardio-pulmonaire de l'HTP (le syndrome hépatopulmonaire). Enfin, le Pr Faraoun commentera une image radiologique inhabituelle que je vous invite à découvrir.

Mille bravos à toute l'équipe rédactionnelle et longue vie à la revue.

Article original

L'apprentissage de la chirurgie laparoscopique pour cancer colorectal est-il toujours synonyme de morbidité et de mauvaise qualité de résection ?

M. Abid ⁽¹⁾, IH. Boutekedjiret ⁽¹⁾, M. Brahimi ⁽¹⁾, Z. Kordjani ⁽¹⁾, A. Ourabah ⁽¹⁾, M. Makhlouf ⁽²⁾, A. Hammani ⁽³⁾

(1) Centre Anti-Cancer de Batna.

(2) Clinique El-Farabi, Annaba.

(3) Clinique Debussy - CPMC, Alger.

E-mail abidmourad@hotmail.com

Résumé

Introduction :

La chirurgie du cancer colorectal a été révolutionnée par l'introduction de la chirurgie laparoscopique. Cette approche est couramment pratiquée dans des centres experts avec des résultats équivalents à l'abord par laparotomie.

La généralisation de cette technique a été retardée par les risques de sur-morbi-mortalité et de détérioration des résultats oncologiques rapportés par plusieurs travaux lors de la phase d'apprentissage.

Une sélection rigoureuse des patients, un compagnonnage, de même qu'une expertise en chirurgie colorectale permettent de réduire ces risques. Dans ce travail nous rapportons notre expérience en matière d'apprentissage de la chirurgie colorectale pour cancer.

Objectif

Évaluer les résultats immédiats (morbi-mortalité, qualité d'exérèse et taux de résécabilité) de l'apprentissage de la chirurgie colorectale par laparoscopie.

Matériel et méthodes :

De novembre 2011 à septembre 2014, nous avons colligé 71 patients, opérés par chirurgie laparoscopique pour un adénocarcinome colorectal. Nous avons exclu durant cette phase d'apprentissage tous les patients présentant des tumeurs T4, des signes de carcinose péritonéale ou de complications (occlusion, hémorragie grave, perforation).

La chirurgie a été réalisée par un seul chirurgien. L'apprentissage s'est déroulé en 2 phases : dans une première phase, par compagnonnage avec un chirurgien expérimenté en chirurgie laparoscopique (les 10 premières procédures) puis dans une seconde phase sans compagnonnage.

Résultats

L'âge moyen des patients était de 56ans et le sex-ratio H/F de 1.29 (40/31). Le taux de résécabilité était de 98,6% (n=70). Des complications majeures (Grade 3 et 4 selon Clavien) ont été observées dans 12 cas (17%). La mortalité postopératoire était de 0%. Une conversion en laparotomie a été nécessaire dans 8 cas (11%).

Conclusion

Une sélection des patients, de même que le compagnonnage permettent un apprentissage de la chirurgie colorectale pour cancer par laparoscopie, sans compromettre les résultats immédiats de même que la qualité de l'exérèse.

Mots clés Chirurgie colorectale laparoscopique, cancers colorectaux, apprentissage de la chirurgie par laparoscopie, qualité de résection.

Abstract

Introduction :

Colorectal cancer surgery has been revolutionized by the introduction of the laparoscopic surgery. This approach is commonly practiced in expert centers, with results equivalent to those obtained with the laparotomy access. The generalization of this technique has been delayed by morbidity and mortality risks, and deterioration of oncological results reported by several studies during the learning phase. Careful selection of patients, companionship, as well as expertise in colorectal surgery can reduce these risks. In this study we report our experience in learning of surgery for colorectal cancer.

Aims

To assess the immediate outcomes (morbidity, mortality, quality of resection and resectability rate) of learning laparoscopic colorectal surgery.

Material and methods

This is a retrospective study that included 71 patients, operated by laparoscopic surgery for colorectal adenocarcinoma between November 2011 and September 2014. We excluded during this learning phase all patients with T4 tumors, signs of peritoneal carcinomatosis or complications (obstruction, severe bleeding and perforation). The surgery was performed by a single surgeon. Learning was conducted in two phases: in a first phase, by companionship with an experienced surgeon in laparoscopic surgery (for the first 10 procedures) and then, in a second phase without companionship.

Results

The mean age of patients was 56 years. They were 40 males and 31 females. The resectability rate was 98.6% (n = 70). Major complications (Grade 3 and 4 according

to Clavien classification) were observed in 12 cases (17%). There was no postoperative mortality. Conversion to laparotomy was necessary in 8 cases (11%).

Conclusion

Patient selection, as well as companionship allows learning of the laparoscopic surgery for colorectal cancer, without compromising the immediate results as well as the quality of resection.

Keywords *Laparoscopic Colorectal Surgery – Colorectal cancers- Learning laparoscopic surgery – quality of resection.*

Introduction

La chirurgie colorectale a considérablement évolué avec l'introduction de la laparoscopie. Ainsi, une perception visuelle et tactile différente de celle de la chirurgie conventionnelle a changé les stratégies opératoires et la technique de dissection. La laparoscopie occupe une place de plus en plus importante dans la prise en charge des cancers colorectaux [1] et pourrait être une alternative intéressante à la chirurgie classique. Ses avantages et bénéfices consistent, comme l'ont montré des études randomisées en une diminution des pertes sanguines, un meilleur résultat esthétique, une réduction des douleurs postopératoires, une durée plus courte de l'iléus postopératoire et par conséquent à un retour à domicile plus rapide (10,7 jours versus 17,8 jours) [2]. Néanmoins, s'agissant d'une chirurgie pour une pathologie maligne, les avantages cités sont clairement secondaires par rapport aux taux de guérison et à la survie qui doivent être les objectifs principaux à atteindre. Certaines études ont cependant montré que l'apprentissage de la technique pouvait avoir un impact négatif sur la qualité de l'exérèse, ainsi que sur les résultats immédiats et à long terme [3,4].

Ceci a été à l'origine du retard de la généralisation de cette technique à travers le monde, de même qu'en Algérie [4-5]. Des essais cliniques ont néanmoins démontré que pour des centres expérimentés en chirurgie colorectale, les résultats oncologiques et immédiats étaient comparables à la chirurgie classique et que la chirurgie laparoscopique pour cancer pouvait être introduite en toute sécurité pour les patients [6-7]. Nous rapportons dans ce travail notre expérience en chirurgie colorectale par voie laparoscopique.

Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective d'une série de patients opérés pour cancers colorectaux par voie laparoscopique entre novembre 2011 et septembre 2014. Toutes les procédures ont été réalisées par un même chirurgien. Plusieurs paramètres ont été analysés : la morbi-mortalité postopératoire, le taux de résécabilité et enfin la qualité de l'exérèse.

Programme d'apprentissage

Nous avons débuté un programme d'apprentissage de la chirurgie laparoscopique en novembre 2011. Les pa-

tients sélectionnés ont été informés de ce programme. Il s'agissait dans une première étape de colectomies gauches pour adénocarcinome du sigmoïde (T4 exclus, sans signes de carcinose péritonéale). Les premières colectomies ont été réalisées en présence d'un chirurgien expérimenté en chirurgie laparoscopique. Dans une seconde phase, d'autres localisations tumorales ont été incluses (Rectum, côlon droit, polyposes). Un bilan préopératoire qui comprenait une coloscopie avec biopsie et une tomодensitométrie thoraco-abdominale nous a permis d'exclure de ce programme toutes les tumeurs classées T4 et les carcinoses péritonéales.

Technique chirurgicale

Colectomies gauches et proctectomies : Pour les colectomies gauches et les proctectomies, nous avons procédé par une technique à 5 trocarts, avec un pneumopéritoine à 12 mm Hg. Nous avons utilisé dans tous les cas une optique à 0 degré. Le patient est mis en position de Trendelenburg avec une légère bascule à droite de manière à récliner l'intestin grêle. Nous débutons l'intervention par une exploration de l'ensemble de la cavité abdominale. L'abord vasculaire premier permet une approche médiane et postérieure de la dissection du méso sigmoïde sans manipulation du côlon et donc de la tumeur.

Cette approche permet de réaliser le curage ganglionnaire tributaire des vaisseaux mésentériques inférieurs. Avant de sectionner les vaisseaux nous procédons au repérage des plexus nerveux sympathiques ainsi que l'uretère gauche pour les préserver. La dissection est poursuivie, par la section du ligament colo-pariétal jusqu'à l'angle colique gauche que l'on ne décroche pas systématiquement. Dans les cancers du rectum (charnière recto-sigmoïdienne incluse) nous réalisons une dissection du mésorectum jusqu'au plancher des releveurs. La section vers le bas se fait à l'aide d'une pince mécanique linéaire endoscopique articulée (Echelon 60). Après extraction du spécimen par une mini-laparotomie (5 cm environ), nous réalisons une anastomose mécanique à l'aide d'une pince circulaire (ETS calibre 29).

Colectomies droites

Après ouverture du feuillet péritonéal du méso côlon droit de bas en haut, les vaisseaux iléo-coliques et les vaisseaux coliques droits sont sectionnés tour à tour à droite des vaisseaux mésentériques supérieurs. Cette manœuvre permet de découvrir l'espace rétro péritonéal droit, de même que le repérage du cadre duodénal et l'uretère droit. La libération du côlon droit est suivie par une transection du côlon transverse et de l'iléon à l'aide d'une pince mécanique linéaire endoscopique (Echelon 60). On réalise ensuite une anastomose iléo-colique mécanique latéro-latérale. L'extraction du spécimen se fait par une mini-laparotomie sus-pubienne transversale.

Critères d'évaluation

Les résultats immédiats ont été évalués par la morbidité sévère (grade 3 et 4 de la classification de Clavien) apparue au cours de l'hospitalisation ou tout événement ayant nécessité une réadmission. Au plan carcinolo-

	N= 71	%
Sexe	H=40 F= 31	-
Age	56 ans [21-80]	-
IMC	23,39 [17- 32]	-
ASA	1	53 74,6
	2	17 23,9
	3	1 1,5
Traitements néo-adjuvants (Radiothérapie/Rectum)	18	25
Métastases hépatiques	2	2,8

Tableau 1 : Caractéristique des patients

Geste chirurgical	N	%
Résection segmentaire gauche Et anastomose colorectale	25	35
Hémi-colectomie droite	4	5,6
Exérèse totale mesorectum + Anastomose colo-anale	31	43,6
Hartmann	2	2,8
Amputation abdomino-périnéale	4	5,6
Colectomie totale et anastomose colorectale	1	1,4
Coloproctectomie et anastomose iléo-anale sur réservoir	3	4,6
Colostomie	1	1,4

Tableau 3 : Gestes chirurgicaux

gique, les résultats ont été évalués sur les limites de résection, le nombre de ganglions réséqués et la marge circonférentielle pour les adénocarcinomes du rectum.

Résultats

Soixante et onze (71) patients présentant un adénocarcinome colorectal (H= 40, F=31) dont la moyenne d'âge était de 56 ans (extrêmes: 22-80) ont été opérés par voie laparoscopique (Tableau 1). L'indice de masse corporel (IMC) moyen était de 23.39 (extrêmes:17-32). Les localisations rectales ont représenté 54% des cas (n=38), les tumeurs coliques gauches 35% (n=25), droites 5.5% (n=4) et enfin, dans 5.5% des cas, il s'agissait de polypose rectale (n=4) (Tableau 2). Une radiothérapie néo-adjuvante a été réalisée dans 21 cas pour adénocarcinome du bas ou du moyen rectum (13 cas de radiothérapie courte et 8 cas de radio-chimiothérapie concomitante) (Tableau 1).

Une résection à visée carcinologique a été réalisée dans 98.6 % des cas (n =70). Plusieurs types d'interventions ont été réalisés, la résection segmentaire gauche représente 35% des cas (n=25). L'exérèse totale du mesorectum a été l'intervention la plus fréquemment réalisée 43,6% des cas (n=31). Une amputation abdomino-périnéale a été réalisée dans 5% des cas (n=4) et une intervention de Hartmann chez 2 patients (Tableau 3). Le

Localisations	N= 71	%
Colon gauche	25	35
Côlon droit	4	5,5
Rectum	38	54
Polypose recto-colique	4	5,5

Tableau 2 : Localisations tumorales.

Geste associé	N	%
Metastasectomie Foie	2	2,8
Résection grêle monobloc	1	1,4
Hystérectomie	1	1,4
Cholécystectomie	1	1,4

Tableau 4 : Gestes associés

Critères analysés	Valeur	Extrêmes
Nbre moyen de ganglions reséqués	11,56	[0-36]
Marge distale (Rectum) (cm)	4,37	[0,5-10]
Clearance (Rectum) (mm)	10,57	[0-42]

Tableau 5 : Qualité de l'exérèse

taux de conversion était de 11% (n=8).

Les conversions en laparotomie ont été indiquées pour les difficultés à réaliser une anastomose colorectale par laparoscopie dans 3 cas, des tumeurs volumineuses (T4) dans 2 cas et des difficultés techniques (mauvaise qualité de l'image) dans 2 autres cas. La durée moyenne des interventions était de 210 minutes (extrêmes : 90-420 mn). Des gestes associés à l'exérèse colique ont été réalisés dans 7% des cas (n=5). Il s'agissait d'une métastasectomie dans 2 cas pour métastases hépatiques, d'une résection de l'intestin grêle avec anastomose dans 1 cas, d'une hystérectomie dans 1 cas et d'une cholécystectomie pour lithiase biliaire associée dans un autre cas (Tableau 4). Pour ce qui est de la qualité de résection, le nombre moyen des ganglions était de 11,56 (extrêmes : 0-36), une clearance moyenne de 10,57mm (extrêmes: 0 à 42 mm), et une marge distale moyenne de 4,37 cm (extrêmes: 0,5- 10 cm) (Tableau 5).

Des complications postopératoires grades 3 à 4 de Clavien ont été observées dans 17 % des cas (n =12), dominées par la désunion anastomotique 9,75% des cas (n=7). Huit patients (11,2% des cas) ont été réopérés pour des complications postopératoires. Ces ré-interventions ont fait suite à une péritonite par lâchage d'anastomose dans 4 cas, à une occlusion post-opératoire dans 2 cas (incarcération d'une anse grêle dans

l'orifice du trocar de 12 mm pour le premier et dans la mini-laparotomie pour extraction de la pièce opératoire dans le second cas), un uropéritoine suite à une plaie de vessie dans un cas et enfin une nécrose intestinale dans un cas.

D'autres complications ont été rapportées, il s'agissait d'un pneumothorax per-opératoire dans un cas, ayant nécessité une exsufflation dans la période post-opératoire immédiate. La mortalité postopératoire était nulle. La durée moyenne de séjour post-opératoire était de 5 jours (extrêmes: 2-15j) (Tableaux 6 et 7).

Variable	N	%
Durée opératoire (mn)	210 [90-420]	
Transfusion (culots)	4	5,6
Conversions	8	11
Morbidité Grade 3 et 4	12	16,9
Mortalité	0	0
Reinterventions	8	11

Tableau 6 : Morbi-mortalité postopératoire

Type de complication	N	%
Désunion anastomotique	7	9,75
OIA	2	2,8
Péritonite par nécrose colique	1	1,4
Plaie vessie	1	1,4
Pneumothorax droit	1	1,4
	12	17

Tableau 7 : Morbidité

Discussion

Bien que les indications de la chirurgie laparoscopique se soient élargies avec le temps, l'approche laparoscopique en chirurgie colorectale a connu un développement plus lent et ce malgré les données rassurantes des premières résections coliques rapportées dès 1990 par Jacobs et al [8].

Ainsi, même si la faisabilité de la chirurgie laparoscopique pour les tumeurs malignes colorectales a été confirmée par plusieurs études randomisées [9-10], seulement un tiers des résections colorectales dans le monde sont pratiquées par voie laparoscopique avec uniquement 3,3% et 19,5% des résections colorectales (toutes indications confondues) réalisées par laparoscopie aux Etats-Unis et en Italie respectivement [11-12].

Dans notre travail, notre programme d'apprentissage de la chirurgie colorectale mini-invasive a débuté en novembre 2011, avec seulement 71 procédures réalisées par laparoscopie malgré le volume 4 fois plus important de patients pris en charge au cours de la même période.

Ceci est lié essentiellement au coût élevé de l'instrumentation nécessaire à cette chirurgie. Ces mêmes difficultés sont probablement à l'origine du retard enregistré dans le développement de cette chirurgie en Algérie. En effet, à ce jour, aucun travail n'a fait l'objet

d'une publication nationale ou internationale. Au cours de notre apprentissage, différentes techniques opératoires ont été réalisées par cette voie. La résécabilité a été possible dans presque tous les cas (98.7%). Ce taux se rapproche de certaines études comme le « COREAN TRIAL » dans lequel tous les patients inclus dans le bras laparoscopie ont été reséqués [13]. En plus des entraves liées à la disponibilité des équipements, d'autres difficultés ont retardé la généralisation de la chirurgie laparoscopique colorectale dans le monde.

D'abord la courbe d'apprentissage qui reste relativement longue, ensuite le risque de mauvais résultats carcinologiques. Ainsi dans l'étude « CLASSIC », le taux de conversion était relativement élevé (30%) ce qui a été à l'origine d'une réduction significative de la survie à 5 ans, passant de 62,4% sans à 49,6% avec conversion [3, 4].

L'enquête menée par Jamali [14] a montré que la courbe d'apprentissage de la résection colorectale laparoscopique était difficile. Les auteurs ont utilisé une échelle de 1 à 6. Il a été demandé aux chirurgiens de classer le degré global de difficulté de chacune des 12 étapes de la colectomie laparoscopique. En analysant les scores de complexité par étape, la mobilisation de l'angle colique gauche obtenait le score le plus élevé devant la mobilisation rectale.

La dissection vasculaire obtenait un score significativement plus élevé dans la colectomie droite que dans la sigmoïdectomie, de même que l'anastomose intra- versus extracorporelle pour la colectomie droite. Ceci est aussi vrai pour le rétablissement de continuité digestive après une opération de Hartmann (en raison des adhérences et de la mobilisation de l'angle gauche) [14]. En effet, les avantages de la chirurgie laparoscopique ont été bien identifiés par plusieurs travaux. Elle permet une réduction du séjour hospitalier, une reprise précoce du transit, une meilleure fonction respiratoire postopératoire ainsi qu'une réduction des douleurs postopératoires, tous ces facteurs contribuent à réduire la morbidité [15].

Ces avantages ont été mis en balance avec des inconvénients observés principalement au cours de la phase d'apprentissage. Il est donc indispensable d'instaurer une politique ou un programme d'apprentissage adapté aux difficultés techniques de cette chirurgie. L'étude menée par Langhoff et al sur la chirurgie colorectale par voie laparoscopique a montré que celle-ci peut être introduite dans les services de chirurgie par des chirurgiens expérimentés ayant un haut volume opératoire en chirurgie classique puis en chirurgie laparoscopique [16].

L'enseignement hors du bloc opératoire selon un programme d'entraînement virtuel a montré son intérêt in vivo en chirurgie laparoscopique. Ainsi dans ce travail, les auteurs ont montré qu'un tel programme pourrait réduire la courbe d'apprentissage au bloc opératoire. De tels programmes doivent être envisagés en Algérie, afin de faciliter l'apprentissage de cette chirurgie aux jeunes chirurgiens sans engager le pronostic des patients [17].

Conclusion

La chirurgie laparoscopique occupe une place de plus en plus importante dans la prise en charge des cancers colorectaux. Les difficultés rencontrées lors de l'apprentissage des techniques de résection carcinologique peuvent affecter la qualité de l'exérèse, de même que les impératifs carcinologiques. Dans notre expérience, une sélection des patients, le compagnonnage ainsi qu'une expertise en chirurgie colorectale classique ont permis la réalisation d'un programme d'apprentissage qui ne compromet pas les résultats immédiats et oncologiques. Cet apprentissage peut donc se faire en toute sécurité pour les patients et n'est pas forcément associé à de mauvais résultats immédiats.

Références

1. Kang CY, Halabi WJ, Luo R, et al. Laparoscopic Colorectal Surgery: A Better Look into the Latest Trends. *Arch Surg* 2012;archsurg.2012.358
2. Hahnloser D, Hetzer F, Lesurtel M, Demartines N, Clavien PA. La résection laparoscopique pour tous les cancers du côlon ? *Rev Med Suisse* 2004
3. Jayne G, Thorpe H.C, Copeland J, Quirke P, Brown J.M, Guillou P.J. Five-year follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of laparoscopically assisted versus open surgery for colorectal cancer. *British Journal of Surgery* 2010; 97: 1638–1645
4. Sammour T, Kahokehr A, Srinivasa S, Bissett IP, Hill AD. Laparoscopic Colorectal surgery Is associated with a higher intraoperative complication rate than open surgery. *Annals of Surgery*. January 2011; Volume 253, Number 1
5. Ota DM, Nelson H, Weeks JC. Controversies regarding laparoscopic colectomy for malignant diseases. *Current Opinion in General Surgery* 1994; 208–13.
6. Kuhry E, Schwenk W, Gaupset R, et al. Long-term outcome of laparoscopic surgery for colorectal cancer: a cochrane systematic review of randomised controlled trials. *Cancer Treatment Reviews* 2008; 34(6):498–504.
7. Schwenk W, Haase O, Neudecker J, et al. Short term benefits for laparoscopic colorectal resection. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)* 2005(3):CD003145.
8. Jacobs M, Verdeja JC, Goldstein HS. Minimally invasive colon resection. *Surg Laparosc Endosc* 1991;1:144–150.
9. Lujan J, Valero G, Hernandez Q, Sanchez A, Frutos MD, Parrilla P. Randomized clinical trial comparing laparoscopic and open surgery in patients with rectal cancer. *Br J Surg* 2009; 96 : 982-9.
10. Kang SB, Park JW, Jeong SY et al. Open versus laparoscopic surgery for mid or low rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): short-term outcomes of an open-label randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 637-45
11. Steele SR, Brown TA, Rush RM, Martin MJ Laparoscopic vs open colectomy for colon cancer: results from a large nationwide population-based analysis. *J Gastrointest Surg* 2008; 12:583–591.
12. Bruni T, Occelli G The Italian Society of Colo-Rectal Surgery (SICCR) Annual Report of the Coloproctology Units (UCP Club). *Tech Coloproctol* 2006; 10:274–275.
13. Jeong SY, Park JW, et al. Open versus laparoscopic surgery for mid-rectal or low-rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): survival outcomes of an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. June 2014 Vol 14 ; P : 767-74
14. Jamali FR, Soweid AM, Dimassi H, Bailey C, Leroy J, Marescaux J. Evaluating the degree of difficulty of laparoscopic colorectal surgery. *Arch Surg* 2008 ; 143 : 762-
15. Sehgal R et al. Fast-Track for the Modern Colorectal Department *World J Surg* (2012) 36:2473–2480
16. Langhoff P.K, Schultz M, Harvald T, Rosenberg J. Safe Laparoscopic Colorectal Surgery Performed by Trainees. *Journal of Surgical Education*; Volume 70/Number 1 January/February 2013
17. Beyer L, Berdah S, Hashimoto D , Darzi A , Aggarwal R. Validation d'un programme d'entraînement virtuel en chirurgie colorectale laparoscopique. 8e Congrès francophone de chirurgie digestive et hépatobiliaire 28-30 Novembre 2012.

FMC

La place des traitements conventionnels dans la prise en charge de la Maladie de Crohn

N. Kaddache

service de Gastroentérologie

CHU Mustapha. Alger

E-mail ghoznad@hotmail.com

Résumé

L'avènement des Anti-TNF et la meilleure connaissance de l'histoire naturelle de la maladie de Crohn ont bouleversé la stratégie thérapeutique de cette affection.

La rémission clinique ne suffit pas à arrêter l'évolution à long terme vers la destruction intestinale.

La détermination de facteurs prédictifs vers cette évolution est actuellement un enjeu primordial. Les traitements conventionnels sont et demeurent insuffisants pour modifier l'histoire naturelle de la maladie de Crohn chez les patients à risque. Le contrôle de l'inflammation lorsque la vitesse de progression de la maladie est rapide nécessite d'autres thérapeutiques plus efficaces.

Mots clés : Maladie de Crohn, corticoïdes, immunosuppresseurs, salicylés.

Abstract

The advent of anti-TNF and the best knowledge of the natural history of Crohn's disease revolutionized the treatment of inflammatory bowel diseases. The clinical remission does no longer prevent nor stop the spreading process to bowel destruction. Determination of the predictive factors causing this process has become an important issue. Conventional treatments are insufficient to modify the natural history of Crohn's disease among patients. The control of the inflammation requires more effective therapy.

Key words : Crohn's disease, corticosteroids, immunosuppressors, 5 Aminosalicylates,

Introduction

Les traitements conventionnels des MICI incluent les dérivés 5-aminosalicylés, les corticoïdes et les immunosuppresseurs « conventionnels », représentés par les thiopurines et le Méthotrexate. Jusqu'au début des années 2000, l'objectif principal du traitement des MICI a été le contrôle des symptômes et le maintien de la rémission clinique.

La cicatrisation muqueuse, contrairement à la résolution des symptômes cliniques, peut permettre de réduire ou de prévenir la destruction intestinale. Actuellement, les objectifs du traitement sont la disparition de l'activité

inflammatoire de la maladie, l'absence d'évolution vers les complications, et l'absence de recours à la résection chirurgicale. Cette stratégie implique l'identification des patients à risque de développer des complications, l'évaluation au moment opportun des résultats des traitements conventionnels et, en cas d'échec la mise en route précoce de médicaments susceptibles d'éviter ces complications. Cette modification de stratégie avec escalade thérapeutique rapide, a pour but le contrôle de la maladie inflammatoire et l'utilisation précoce de médicaments susceptibles de modifier l'histoire naturelle de la maladie de Crohn. Au vu de ces nouvelles données, la place des traitements conventionnels est à reconsidérer [1].

Identification des patients à risque de maladie sévère

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique récidivante, entraînant progressivement une destruction segmentaire intestinale. Une maladie de Crohn précoce est définie comme une maladie inflammatoire active, avec des signes objectifs d'activité, d'une durée d'évolution de moins de 2 ans, sans destruction intestinale (sans fistules, abcès ou sténoses), sans utilisation antérieure d'immunosuppresseurs ou d'Anti-TNF, en l'absence d'antécédents de chirurgie liée à la maladie. Une maladie débilitante est définie par la présence d'un de ces critères durant les 5 ans suivant le diagnostic : utilisation de plus de 2 cures de corticoïdes, une symptomatologie chronique invalidante, la nécessité d'une hospitalisation, le développement de complications, le recours à des traitements immunosuppresseurs, aux Anti-TNF et/ou à la chirurgie.

Des facteurs cliniques et démographiques associés au développement d'une maladie débilitante ont été établis lors d'études de population (diagnostic avant 40 ans, localisation iléale, iléo-colique ou au niveau du tractus digestif supérieur, une atteinte anopérinéale, un phénotype sténosant ou fistulisant) ou d'études prospectives et rétrospectives (tabac, recours à une corticothérapie pour le traitement de la première poussée, nombre de poussées par an, amaigrissement supérieur à 5 Kg) [2].

Dans une étude de population norvégienne la survenue de complications sténosantes ou fistulisantes ont été notées dans 53% des cas à 10 ans [3].

Résultats cliniques des thérapeutiques conventionnelles

1-Dérivés 5-amino-salicylés (5-ASA)

Les 5-ASA ne sont pas recommandés pour induire la rémission d'une maladie de Crohn active. Dans la maladie de Crohn iléale ou iléo-colique, les 5-ASA sont proposés dans les poussées minimales à modérées. Six études randomisées contrôlées ont comparé les 5 ASA au placebo pour l'induction de la rémission. La majorité des patients ont été traités pendant 6 à 17 semaines. L'effet thérapeutique a été modeste, la rémission a été obtenue dans 32% versus 26% des cas pour le placebo avec un nombre de sujets nécessaire de traite (NNT) de 11^[4]. 5-ASA ne sont pas recommandés pour la prévention des rechutes d'une maladie de Crohn quiescente.

Pour le maintien de la rémission, 16 études randomisées contrôlées n'ont montré aucune différence significative avec le placebo. Le taux de rechutes était de 56% versus 57% pour le placebo^[5]. La toxicité potentielle des 5-ASA se limite essentiellement aux réactions immuno-allergiques et à la néphro-toxicité, décelables par le suivi de la fonction rénale (créatininémie semestrielle).

2. Corticoïdes

La corticothérapie systémique est un traitement très efficace des poussées modérées à sévères. C'est une carte maîtresse de l'arsenal thérapeutique dont on doit se servir le moins souvent possible (pas plus de 2 cures par an) et en veillant à ne pas dépasser à chaque fois 3 mois d'utilisation. Les corticoïdes sont efficaces pour induire la rémission d'une maladie de Crohn active.

2 études randomisées contrôlées, incluant 267 patients, ont comparé les corticoïdes au placebo pour l'induction de la rémission^[6]. Une rémission a été obtenue dans 60% versus 30% pour le placebo avec un NNT de 2-5.

La corticorésistance est définie comme l'absence d'efficacité du traitement corticoïde à dose totale après 1 mois et se voit dans 16% cas. Les corticoïdes sont inefficaces dans la prévention des rechutes d'une maladie de Crohn quiescente. Pour le maintien de la rémission, 3 études randomisées contrôlées, incluant 348 patients n'ont montré aucune différence significative avec le placebo. Le taux de rechutes était identique à 6, 12 et 24 mois^[7].

La corticodépendance se définit comme l'impossibilité de réduire la dose de corticoïdes à moins de 10mg sans récurrence au cours des 3 mois après le début de la corticothérapie, ou une récurrence au cours des 3 mois suivant le début de la corticothérapie. Elle se voit dans 32% des cas à 1 an. Le recours à la chirurgie après corticothérapie seule à 1an est de 38%^[8]. Les effets secondaires des corticoïdes sont également

une limite à la répétition ou à la prolongation des cures. En traitement aigu, l'augmentation de l'appétit, la prise de poids, l'insomnie, la labilité émotionnelle sont difficilement évitables. Chez les patients à risque il faut re-

douter un diabète, une hypertension artérielle, ou une éruption d'acné. En traitement chronique, même à faible dose, l'ostéoporose, l'ostéonécrose aseptique de la tête fémorale, un glaucome ou une cataracte postérieure ont été décrits.

Un aspect cushingoïde, un retard de cicatrisation, une myopathie et une susceptibilité accrue aux infections sont associés à des doses élevées de traitement. Les corticoïdes engendrent un risque accru d'infections chez les patients traités, par rapport à ceux ne recevant ni corticoïdes ni immunosuppresseurs. Le risque d'infections sévères est multiplié par 2, par rapport aux patients recevant un immunosuppresseur conventionnel ou un anti-TNF en monothérapie.

Modalités et suivi du traitement

La dose efficace de corticoïdes systémiques est de 1mg/kg/jour d'équivalent de prednisolone. Il ne faut pas utiliser des doses plus ou moins importantes. Il faut éviter de traiter pendant des périodes trop courtes (inférieures à 3 semaines) ou de façon prolongée. Il est nécessaire d'anticiper les effets secondaires. Une supplémentation vitamino-calcique est conseillée dans tous les cas. La supplémentation en potassium n'est nécessaire qu'en cas de diarrhée abondante ou d'hypokaliémie préexistante. La surveillance de la glycémie est recommandée pour dépister précocement un diabète cortico-induit chez les patients à risque.

En cas de traitement prolongé, il est nécessaire d'effectuer une ostéodensitométrie (en cas de traitement de plus de 3 mois à plus de 7,5 mg/jour), un examen ophtalmologique régulier (en cas de traitement de plus de 6 mois), une opothérapie substitutive (lorsque la corticothérapie dure plus de 3 mois) par 20 à 30 mg d'hydrocortisone, 10 à 20mg au réveil, et 10 mg 6 à 8 heures plus tard, dès que la dose d'équivalent de prednisolone est inférieure à 5 mg/jour.

Avant l'arrêt définitif de la substitution, lorsque le patient ne reçoit plus que 20 mg d'hydrocortisone par jour, il est recommandé de réaliser un test au Synacthène® 36 h après l'arrêt de l'hydrocortisone, pour vérifier la restauration fonctionnelle de l'axe corticotrope.

3. Budésônide

C'est un corticoïde d'action locale avec un effet anti inflammatoire puissant, il est mieux toléré que les corticoïdes systémiques en raison de son faible passage dans le sang. Le Budésônide est considéré comme le traitement de choix des poussées de la maladie de Crohn de localisation iléale ou iléo-caecale d'intensité minimale à modérée.

Budésônide est efficace pour induire la rémission d'une maladie de Crohn minimale à modérée 2 études randomisées et contrôlées, incluant 458 patients, ont comparé le Budésônide au placebo pour l'induction de la rémission. La rémission a été obtenue dans 45% vs 24% pour

le placebo avec une NNT de 5 [9].

Les corticoïdes sont plus efficace que le Budésonide pour induire une rémission de maladie de Crohn de poussée minime à sévère 6 études randomisées et contrôlées, incluant 669 patients, ont comparé les corticoïdes au Budésonide pour l'induction de la rémission. La rémission a été obtenue dans 62% versus 53% pour le Budésonide avec un NNT de 11. Les effets secondaires ont été plus fréquents avec les corticoïdes 62% qu'avec le Budésonide 37% [9]. Budésonide est inefficace dans la prévention des rechutes d'une maladie de Crohn quiescente. Pour le maintien de la rémission, 5 études randomisées contrôlées, incluant 559 patients, n'ont montré aucune différence significative avec le placebo. Le taux de rechutes était de 63% versus 70% pour le placebo [10].

4. Thiopurines

Les indications des thiopurines sont les suivantes : [11]

Corticodépendance

Poussée sévère inaugurale traitée par corticoïdes

Rechute dans l'année suivant une poussée sévère iléo-caecale ou colique

Rechutes fréquentes (plus de 2 par an)

Rechute dans les 3 mois suivant toute poussée

Atteinte oeso-gastroduodénale

Atteinte étendue (> 100 cm) de l'intestin grêle

Lésions ano-périnéales complexes

Selon les données épidémiologiques, 2/3 au moins des patients correspondent à ces indications et devraient ainsi recevoir des thiopurines dans la première année après le diagnostic. Il y a donc un retard dans la mise en route du traitement par thiopurines dans la pratique courante. Le jeune âge, le sexe masculin et une réponse insuffisante aux corticoïdes sont des facteurs prédictifs d'utilisation prochaine de thiopurines.

Bilan pré thérapeutique

Contre-indications

Antécédent d'hypersensibilité à l'Azathioprine

La grossesse et l'allaitement ne sont pas des contre-indications.

Bilan initial

Hémogramme, créatinine, transaminases, phosphatases alcalines, gamma-glutamyl transférase, bilirubine, sérodiagnostics des hépatites B, C et du VIH.

Test de grossesse, dosage du PSA chez l'homme de plus de 50 ans.

Etude de la thiopurine méthyltransferase (TPMT) préconisée avant traitement pour la détection des sujets à grand risque de myélo-suppression.

Modalités pratiques de suivi

Hémogramme : surveillance hebdomadaire les deux premiers mois du traitement, puis tous les trois mois.

Bilan hépatique (transaminases, gamma-GT) : surveillance mensuelle les trois premiers mois, puis tous les trois mois

La lipasémie ne doit être dosée qu'en cas de douleurs abdominales inhabituelles

Interactions médicamenteuses

Communes aux immunosuppresseurs : phénytoïne,

vaccins vivants atténués. Spécifiques à l'Azathioprine : allopurinol (risque accru de myélo-toxicité), warfarine, sulfasalazine, ciclosporine, tacrolimus. Pour des raisons pratiques, ce bilan est réalisé une fois le diagnostic établi, (2/3 des patients recevront des thiopurines dans l'année), ou dès la première cure de corticoïdes systémiques (probabilité prochaine de traitement par thiopurines), alors qu'un bilan effectué juste avant la mise en route des thiopurines occasionne un retard dans le traitement. Le bilan biologique comporte une évaluation des fonctions rénales, un bilan hépatique de référence et des sérologies du VIH, du virus B et du virus C. Les thiopurines sont contre-indiquées en cas de cancer évolutif et de SIDA avéré. Un déficit complet en TPMT (par mutation homozygote codant pour un gène défaillant) est observé chez 3 patients sur 1000 et expose à une toxicité médullaire précoce et grave. La surveillance de l'hémogramme est impérative.

En cas de déficit partiel en TPMT (mutation hétérozygote, 10% de la population environ), les thiopurines doivent être débutées à demi-dose. Tous les patients positifs pour l'Ag HBs, devraient recevoir une prophylaxie avant le traitement par corticoïdes et/ou thiopurines, à maintenir pendant six mois après l'arrêt du traitement immunosuppresseur. La réplication virale doit être monitorée tant que dure le traitement par thiopurines. Un effet aggravant des thiopurines (réplication virale accrue) peut se voir.

Pour le VHC, les stéroïdes et les thiopurines peuvent être utilisés. Le traitement à l'interféron pour le VHC peut aggraver la maladie inflammatoire de l'intestin. La lamivudine peut aggraver la toxicité des thiopurines.

En cas d'antécédent personnel de cancer guéri, il faut évaluer individuellement le rapport bénéfice/risque, la prudence étant d'attendre, si possible, 5 ans après la guérison du cancer avant de débiter les thiopurines. Les sujets blancs à peau claire doivent être avertis du risque de cancer cutané et de la nécessité absolue de se protéger du soleil sous traitement, car les thiopurines majoraient l'effet carcinogène des rayons ultraviolets sur la peau. Enfin, une mammographie chez les femmes et un dosage des PSA chez les hommes sont recommandés.

Modalités pratiques de prescription

La dose usuelle efficace d'Azathioprine(AZA) est de 2-2,5 mg/kg/jour en une prise matinale; celle de la 6-mercaptopurine (6-MP) est de 1 à 1.5 mg/kg/jour.

Cette posologie doit être réduite en cas d'insuffisance rénale ou hépatique. Le début d'efficacité des thiopurines, est en moyenne de 3 mois.

Les thiopurines utilisées d'emblée en présence de facteurs de risque de maladie de Crohn débilante ne sont pas pour autant plus efficaces lorsque ils sont introduits de façon conventionnelle c'est-à-dire en cas de corticodépendance [12].

Il est souhaitable de commencer le traitement à dose progressive en cas de déficit partiel en TPMT, de

leuco-neutropénie de base, de traitement par 5-ASA associé ou d'absence de connaissance du statut TMPT (probabilité de 10% de déficit partiel).

Résultats

Azathioprine et 6-MP ne sont pas recommandés pour induire la rémission d'une maladie de Crohn active.

Les thiopurines n'ont aucun intérêt dans l'induction d'une rémission clinique d'une poussée de maladie de Crohn. 5 études randomisées et contrôlées, incluant 380 patients, ont comparé les thiopurines au placebo pour l'induction de la rémission. Aucune différence significative avec le placebo n'a été notée. Le taux de rémission était de 48% versus 37% pour le placebo [13]. Azathioprine et 6-MP sont efficaces dans la prévention des rechutes d'une maladie de Crohn quiescente.

8 études randomisées et contrôlées, incluant 550 patients, ont comparé les thiopurines au placebo. Le maintien de la rémission a été obtenu dans 71% versus 55% pour le placebo avec un NNT de 6. Les thiopurines sont également efficaces en tant qu'agent d'épargne des corticoïdes. Dans 2 études randomisées et contrôlées incluant 223 patients 64% des patients avec Azathiopurine ont pu réduire leur dose de corticoïde (< à 10mg) contre 46% pour le placebo avec un NNT de 3 [14].

Efficacité à long terme des thiopurines

Une étude rétrospective récente a évalué l'efficacité à long terme des thiopurines. Le taux de rémission à 5 et 10 ans est respectivement de 55% et 38%. Les facteurs prédictifs de rechutes sont le jeune âge < 30 ans, une complication fistulisante antérieure et une CRP > 5mg/l [15].

Thiopurines et recours à la chirurgie

Une méta-analyse récente a montré que l'utilisation des thiopurines est associée à un risque réduit de 40% de la

résection chirurgicale chez les patients atteints de MC. Malgré une réduction significative du taux de résection chirurgicale chez ces patients, au cours des cinq dernières décennies, et l'utilisation croissante de thiopurines, une grande proportion de patients avec MC nécessite encore la chirurgie de résection [16].

Rechute après arrêt des thiopurines

Une étude rétrospective, incluant 129 patients, a évalué le taux de rechute après arrêt des thiopurines. La durée moyenne d'utilisation des thiopurines était de 6 ans. Le taux de récurrence d'intensité moyenne à sévère à 2 ans était de 23% et 39% respectivement [17] (Figure 1). Une CRP élevée au moment du retrait était associée à un taux plus élevé de rechute à 1 an.

Optimisation thérapeutique

L'AZA est la prodrogue de la 6-MP, métabolisée selon les 3 voies compétitives en métabolites inactifs hépatotoxiques, métabolites actifs et myélotoxiques (Figure 2). Il est actuellement admis qu'il existe une corrélation significative entre le niveau des 6-TGN et l'efficacité clinique des thiopurines, le seuil étant de 235-500 pmol/8 × 10⁸ globules rouges [18].

L'efficacité des thiopurines doit être évaluée à 3-6 mois. En cas d'absence d'efficacité des thiopurines, si les 6-TGN sont élevés (> 230 × 10⁸ pmol/RBC) ou si le taux de 6-TGN est bas et le taux de 6-MeMP (6 methylmercaptapurine) est élevé, il faut arrêter les thiopurines et passer à une autre classe thérapeutique (Méthotrexate ou anti-TNF).

Si le taux de 6-TGN et le taux de 6-MeMP (6 methylmercaptapurine) sont bas, il faut par contre augmenter la dose de thiopurine. En cas d'efficacité des thiopurines, si le taux de 6-TGN est élevé (>550 pmol/ 8 × 10⁸/RBC), il faut diminuer la dose des thiopurines [19].

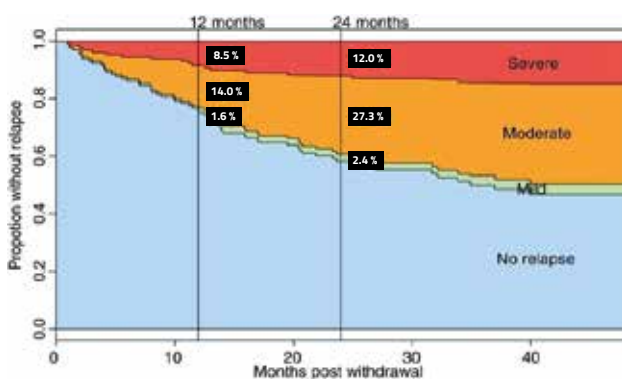


Figure 1. Taux de rechute après arrêt des thiopurines [17]

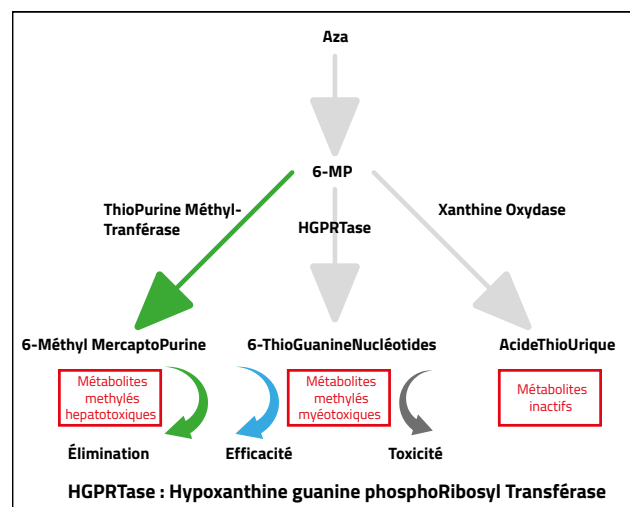


Figure 2 : métabolisme de l'azathioprine

	Effets secondaires précoces (0-4 semaines)	Effets secondaires intermédiaires (2-6 mois)	Effets secondaires tardifs (>6 mois)
Total	47 %	22,6 %	29,6 %
Leucopénie	3,6 %	3,8 %	35,3 %
Pancréatite	7,7 %		2,9 %
Hyperlipasémie	16,4 %	15,4 %	2,9 %
Hypertransaminasémie	9,1 %	46,2 %	17,6 %
Infections		7,7 %	23 %
Syndrome grippal	38,2 %	7,7 %	2,9 %
Troubles digestifs	18,2 %	11,5 %	2,9 %
Lésions cutanées	3,6 %	3,8 %	
anémie	3,6 %	3,8 %	8,8 %
Décès			2,9 %

Tableau 1. Effets indésirables de l'Azathioprine

Intolérance et effets indésirables

La majorité des effets secondaires surviennent durant les 3 premiers mois (Tableau 1). L'effet secondaire majeur des thiopurines est la myelosuppression induite par le médicament et qui est dose-dépendante. Elle est observée dans 2-5% des cas. Elle peut se produire à tout moment. Dans 25% des cas, elle survient après 1an de traitement [20]. La toxicité hématologique sévère, précoce est prévisible 1 fois sur 2 environ, par le dosage de la thiopurine méthyltransferase (TPMT) avant de commencer les thiopurines. Elle peut être inexplicable, progressive, ou brutale et inopinée, nécessitant ainsi une réduction de doses ou un arrêt définitif du traitement. Les complications infectieuses sont principalement dose-dépendantes.

Elles peuvent se produire même en l'absence d'une leucopénie, en particulier lors de l'utilisation d'une combinaison de thiopurines avec des corticostéroïdes, ce qui peut induire une déplétion lymphocytaire. Dès que le taux de lymphocytes est inférieur à 500-600/mm³, il faut doser les lymphocytes CD4 et CD8. Le taux de lymphocytes CD4 ne doit pas être inférieur à 300/mm³ [21]. Des érythroblastopénies précoces et sévères sont possibles, obligeant à un arrêt du traitement. La pancréatite est un effet indésirable idiosyncrasique important, qui se produit dans 4% des cas, en particulier au cours des premières semaines du traitement.

Les thiopurines doivent être arrêtées si l'augmentation de l'amylase est associée à des symptômes typiques. L'utilisation du 6-MP est déconseillée en cas de pancréatite induite par les thiopurines [22]. Une augmentation mineure et asymptomatique de l'amylase sérique est fréquemment observée; dans ce cas certains auteurs réduisent la dose ou arrêtent le traitement. Les effets secondaires idiosyncrasiques les plus fréquents sont les nausées et les vomissements ; un malaise est observé chez 15% des patients [23]. Habituellement ils sont transitoires et ne nécessitent pas une modification de doses ou un arrêt des thiopurines. S'ils deviennent persistants, il faudra répartir et/ou réduire les doses. En

cas d'inefficacité de ces mesures, le traitement devra être interrompu. D'autres effets immuno-allergiques peuvent se produire dans plus de 10% des cas (syndrome grippal, fièvre, douleurs articulaires, diarrhée paradoxale, ictère, faiblesse musculaire et éruption cutanée). Seul l'ictère représente une contre-indication définitive à la réintroduction des thiopurines. Dans tous les autres cas, on peut tenter après un intervalle libre, la réintroduction de la 6-MP après l'AZA. Dans cette situation, l'absence de récurrence des manifestations immuno-allergiques est constatée une fois sur deux environ et permet la poursuite du traitement. L'hépatotoxicité induite par thiopurines paraît plus souvent dose-dépendante que idiosyncrasique. L'hépatotoxicité peut se manifester par une hépatite précoce induite par le médicament, une hyperplasie nodulaire régénérative après des années de thérapie, une dilatation sinusoidale ou par une fibrose [24].

Une cytolysse et/ou une cholestase minimales précoces peuvent régresser spontanément ou après répartition et/ou diminution de doses. Dans le cas contraire, il faut interrompre le traitement, et tenter après une normalisation du bilan hépatique et un intervalle libre, la réintroduction de la 6-MP. La survenue secondaire d'une cytolysse et/ou d'une cholestase, même dissociée, doit faire discuter une cause intercurrente (infection virale B, C, CMV, EBV, cholangite, une hépatotoxicité liée aux dérivés méthylés des thiopurines) ou la survenue d'une hyperplasie nodulaire régénérative (HNR).

L'HNR sera suspectée devant une chute progressive du taux de plaquettes, en particulier lorsqu'elles franchissent le seuil de 150.000/mm³, ou suite à l'apparition d'une quelconque anomalie du bilan hépatique (ALAT, GGT, phosphatases alcalines). Il est important de noter que les MICI sont en soi un facteur de risque de l'HNR [25]. En cas d'HNR avérée ou présumée, il faut arrêter définitivement les thiopurines. Le traitement par AZA/6-MP est associé à un risque potentiel de développer un lymphome comme celui observé chez les transplantés, donc majoritairement associé au virus

Epstein Barr [26], et un lymphome de type T hépatosplénique, rapporté surtout chez de jeunes patients, majoritairement de sexe masculin, tous traités par la combinaison thiopurines-Anti-TNF [27]. Le risque absolu de lymphome reste encore assez faible et les avantages des thiopurines utilisés dans les MICI l'emportent largement sur ses risques [28]. Il en est de même pour les cancers cutanés non-mélanocytaires, qui peuvent survenir chez les patients sous thiopurines [30,31]. Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués. En cas de vaccination, il faut arrêter les thiopurines pendant 3 mois, vacciner puis les réintroduire un mois après. En cas de poussées fréquentes d'herpès, un traitement antiviral est préconisé. Il n'y a pas de tératogénicité avérée des thiopurines. La survenue d'un cancer exige d'interrompre immédiatement le traitement. La réintroduction des thiopurines est possible après 5 ans sans cancer résiduel ou récidive.

5- Méthotrexate

Au cours de la maladie de Crohn, le Méthotrexate représente un immunosuppresseur de 2^{ème} ligne. L'expérience avec le Méthotrexate est bien moindre qu'avec les thiopurines. Le niveau de preuve de l'efficacité du Méthotrexate n'est pas élevé, la majorité des études étant rétrospectives ou à faible effectif, avec une durée de suivi insuffisante.

Bilan pré-thérapeutique

Le bilan biologique pré-requis est le même que celui établi pour les thiopurines. Le Méthotrexate est tératogène de façon suspensive et réversible. Il est recommandé d'avoir recours à une contraception efficace, durant le traitement, qui sera maintenue après l'arrêt du médicament, pendant 3 mois chez la femme et 5 mois chez l'homme. Le Méthotrexate ne doit pas être utilisé en cas d'hépatopathie chronique fibrosante avérée. Les insuffisances rénales et respiratoires sévères sont des contre-indications au traitement. Comme pour les thiopurines, les vaccins vivants ne doivent pas être utilisés. Avant de débiter le traitement, il faut informer le patient de tous les risques, et insister particulièrement sur la nécessité d'une contraception efficace.

Modalités de traitement

Le Méthotrexate doit être administré initialement à la dose de 25 mg/semaine, par voie sous-cutanée profonde ou intramusculaire. La biodisponibilité du produit par voie orale étant faible et très aléatoire. Après trois mois, il est possible de passer à la dose de 15 mg/semaine. Une supplémentation en folates à distance de l'injection est nécessaire (5 mg d'acide folique en prise unique suffisent). Il est impératif de connaître les interactions médicamenteuses qui peuvent toutes majorer la toxicité hématologique du Méthotrexate. L'association du triméthoprim, de l'aspirine et de la phénylbutazone est contre-indiquée; les AINS et les pénicillines sont déconseillés. La surveillance biologique peut être calquée sur celle des thiopurines, en y ajoutant périodiquement un contrôle de la créatininémie.

Efficacité

Le Méthotrexate par voie intramusculaire est efficace pour induire une rémission en cas de maladie de Crohn corticodépendante. Une ancienne étude contrôlée en double aveugle incluant 141 malades avec un recul de 16 semaines a évalué l'efficacité du MTX en cas de corticodépendance. La rémission a été obtenue dans 39% des cas, versus 19% pour le placebo [32]. Le Méthotrexate est efficace pour la prévention des rechutes d'une maladie de Crohn quiescente. Une autre étude contrôlée en double aveugle incluant 76 malades, avec un recul de 40 semaines, a évalué l'efficacité du MTX (15mg en IM /S) pour le maintien de la rémission d'une maladie de Crohn quiescente. Le maintien de la rémission a été obtenu dans 65% des cas versus 39% pour le placebo [32]. Le Méthotrexate est un traitement de 2^{ème} ligne, d'efficacité relative en cas d'échec ou d'intolérance à l'Azathioprine. Dans une étude récente rétrospective incluant 176 patients, l'efficacité du MTX en cas d'intolérance ou d'échec à l'Azathioprine était de 63%, 47%, et 29% respectivement à 1 an, 2 ans et 3 ans, avec un taux d'effets secondaires de 20% [32].

Complications

Une réaction d'intolérance clinique dans les heures qui suivent l'injection de Méthotrexate est fréquente, dès le début du traitement, ou retardée (sensation d'ébriété, céphalées, nausées, fatigue). Le Méthotrexate peut être myélotoxique tout au long de son utilisation. Les pneumonies interstitielles immuno-allergiques sont spécifiques du Méthotrexate. Toute toux prolongée, plus ou moins associée à une fièvre modérée et une dyspnée, nécessite un avis spécialisé.

La toxicité hépatique est habituellement annoncée par une cytolyse. En l'absence de toute anomalie biologique hépatique et de facteur de risque d'hépatopathie, il n'est plus recommandé de faire une biopsie hépatique, pour une dose cumulée de 3-5 g (soit 3 à 5 ans d'utilisation). Le fibroscan apparaît comme un examen de substitution très intéressant pour vérifier l'intégrité hépatique.

Histoire naturelle et traitement conventionnel

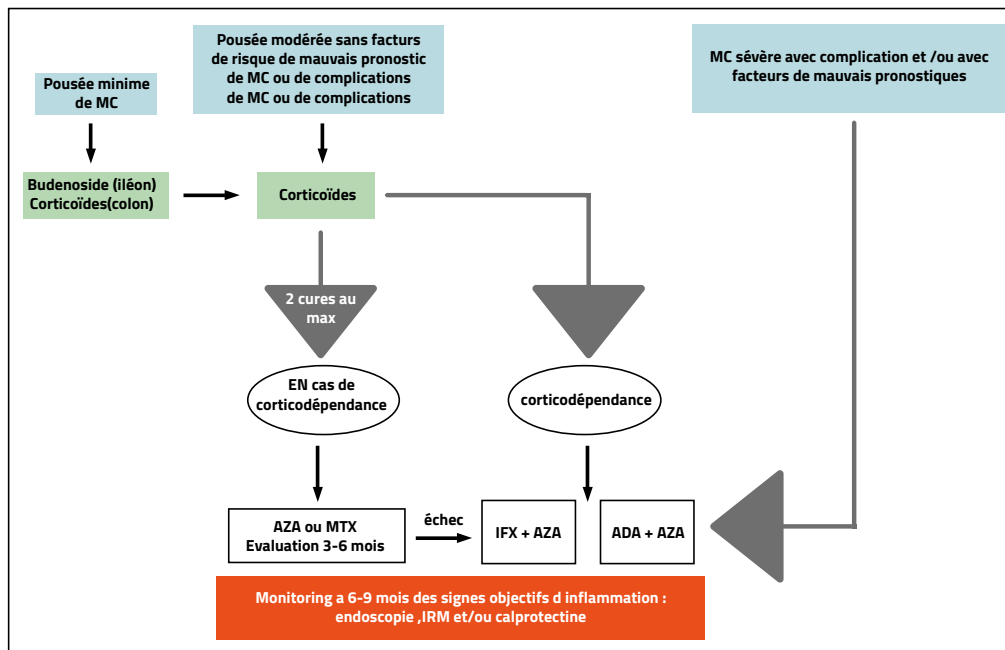
Les 5 ASA ne diminuent pas le recours aux corticoïdes et à la chirurgie. Ils n'ont aucune action sur la cicatrisation muqueuse. Les corticoïdes ne modifient pas l'histoire naturelle de la maladie de Crohn. Le recours à la chirurgie est de 38% à 1 an. Le taux de cicatrisation en cas de rémission clinique, après 3 à 7 semaines de traitement, à la dose de 1mg /kg est de 29%.

Dans une étude randomisée et contrôlée comparant l'efficacité de l'Azathioprine au Budésotide, la cicatrisation complète ou presque complète à 1 an a été obtenue dans 83% et 24% respectivement. Les traitements conventionnels ne modifient pas l'histoire naturelle de la maladie de Crohn, Ils agissent uniquement sur les symptômes. L'évolution à long terme des MICI ne peut être modifiée qu'en adaptant le choix des traitements aux facteurs pronostiques.

	↘ Recours au corticoïdes	Cicatrisation TRT attaque	Cicatrisation TRT entretien	↘ Recours à la chirurgie
5 ASA	NON	NON	NON	NON
CS	NON	FAIBLE	NULLE	NON
AZA	OUI	OUI (LENTE)	OUI (LENTE)	NON
MTX	OUI	FAIBLE	FAIBLE	NON

Tableau 2. Impact des traitements conventionnels sur l'histoire naturelle de la maladie de Crohn

(↘ = Diminution)



Algorithme thérapeutique [33]

Références

1. Belaiche EL, Reenaers C. Nouveautés dans la stratégie thérapeutique des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Post'U (2010) 181-188
2. Cerqueira RM, Lago PM. Clinical factors predictive of Crohn's disease complications and surgery. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2013 Feb;25(2):129-34
3. Solberg I. Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5(12):1430-8
4. Lim WC, Hanauer S. Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Dec 8;(12):CD008870.
5. Akobeng AK, Gardener E. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's Disease. Cochrane Database Syst Rev. 2005 Jan 25;(1):CD003715
6. Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH, Griffiths AM. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Apr 16;(2):CD006792
7. Steinhart AH, Ewe K, Griffiths AM, Modigliani R, Thomsen OO. Corticosteroids for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(4):CD000301.
8. Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease:

a population-based study. Gastroenterology. 2001 Aug;121(2):255-60.

9. Seow CH, Benchimol EI, Griffiths AM, Otle AR, Steinhart AH. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jul 16;(3):CD000296.
10. Kuenzig ME, Rezaie A, Seow CH, Otle AR, Steinhart AH, Griffiths AM, Kaplan GG, Benchimol EI. Budesonide for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Aug 21;8: CD002913.
11. Frei P, Biedermann L, Nielsen OH, Rogler G. Use of thiopurines in inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol 2013 February 21; 19(7): 1040-1048
12. Cosnes J, Bourrier A, Laharie D, Nahon S, Bouhnik Y, Carbonnel F, Allez M, Dupas JL, Reimund JM, Savoye G, Jouet P, Moreau J, Mary JY, Colombel JF. Early administration of azathioprine vs conventional management of Crohn's Disease: a randomized controlled trial. Gastroenterology. 2013 Oct;145(4):758-65.e2
13. Chande N, Tsoulis DJ, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Apr 30;4:CD000545
14. Prefontaine E, Sutherland LR, Macdonald JK, Cepoiu M. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jan 21;(1):CD000067.
15. Camus M, Seksik P, Bourrier A, Nion-Larmurier I,

- Sokol H, Baumer P, Beaugerie L, Cosnes J. Long-term outcome of patients with Crohn's disease who respond to azathioprine. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Apr;11(4):389-94.
- 16.** Chatu S, Subramanian V, Saxena S, Pollok RC. The role of thiopurines in reducing the need for surgical resection in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014 Jan;109(1):23-34;
- 17.** Kennedy NA, Kalla R, Warner B, Gambles CJ, Musy R. Thiopurine withdrawal during sustained clinical remission in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Dec;40(11-12):1313-23
- 18.** Osterman MT, Kundu R, Lichtenstein GR, Lewis JD. Association of 6-thioguanine nucleotide levels and inflammatory bowel disease activity: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2006; 130: 1047-1053.
- 19.** Louis E, Irving P, Beaugerie L. Use of azathioprine in IBD: modern aspects of an old drug. *Gut*. 2014 Nov;63(11):1695-9.
- 20.** Hindorf U, Lindqvist M, Hildebrand H, Fagerberg U, Almer S. Adverse events leading to modification of therapy in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Jul 15;24(2):331-42.
- 21.** Gluck T, Kieffmann B, Grohmann M, Falk W, Straub RH, Schölmerich J. Immune status and risk for infection in patients receiving chronic immunosuppressive therapy. *J Rheumatol* 2005; 32: 1473-1480
- 22.** Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W. American Gastroenterological Association Institute medical position statement on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 935-939
- 23.** Lees CW, Maan AK, Hansoti B, Satsangi J, Arnott ID. Tolerability and safety of mercaptopurine in azathioprine intolerant patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 220-227
- 24.** Vernier-Massouille G, Cosnes J, Lemann M, Marteau P, Reinisch W, Laharie D, Cadiot G, Bouhnik Y, De Vos M, Boueille A, Duclos B, Seksik P, Mary JY, Colombel JF. Nodular regenerative hyperplasia in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine. *Gut* 2007; 56:1404-1409
- 25.** Vernier-Massouille G, Cosnes J, Lemann M, Marteau P, Reinisch W, Laharie D, Cadiot G, Bouhnik Y, De Vos M, Boueille A, Duclos B, Seksik P, Mary JY, Colombel JF. Nodular regenerative hyperplasia in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine. *Gut* 2007; 56:1404-1409
- 26.** Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, Brensinger C, Lewis JD. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2005; 54: 1121-1125
- 27.** Kotlyar DS, Osterman MT, Diamond RH, Porter D, Blonski WC, Wasik M, Sampat S, Mendizabal M, Lin MV, Lichtenstein GR. A systematic review of factors that contribute to hepatosplenic T-cell lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 36-41
- 28.** Armstrong RG, West J, Card TR. Risk of cancer in inflammatory bowel disease treated with azathioprine: a UK population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2010;105: 1604-1609
- 30.** Long MD, Herfarth HH, Pipkin CA, Porter CQ, Sandler RS, Kappelman MD. Increased risk for non-melanoma skin cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 268-274
- 31.** Peyrin-Biroulet L, Khosrotehrani K, Carrat F, Bouvier AM, Chevaux JB, Simon T, Carbonnel F, Colombel JF, Dupas JL, Godeberge P, Hugot JP, Lemann M, Nahon S, Sabaté JM, Tucet G, Beaugerie L. Increased risk for non melanoma skin cancers in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011; 141: 1621-28.e1-5
- 32.** Swaminath A, Taunk R, Lawlor G. Use of Méthotrexate in inflammatory bowel disease in 2014. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2014 August 6; 5(3): 113-121
- 33.** Panaccione R, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan B, Schreiber S, Ghosh S. Review article: treatment algorithms to maximize remission and minimize corticosteroid dependence in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Sep 15;28(6):674-88

FMC

Traitement médical hors Anti TNF de la Rectocolite hémorragique

L. Kecili

Service de Gastroentérologie CHU Mustapha Alger

E-mail keli_002000@yahoo.fr

Objectifs pédagogiques

- Reconnaître les indications résiduelles des dérivés 5-Aminosalicylés.
- Reconnaître les indications de la corticothérapie.
- Reconnaître les effets secondaires de la corticothérapie.
- Connaître les indications et le bon usage des immunosuppresseurs.

Résumé

L'avènement des médicaments biologiques (les anti-TNF), à la fin des années 1990, a révolutionné la prise en charge des Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI). En effet, les anti-TNF, l'Infliximab et l'Adalimumab, sont remarquablement efficaces chez plus de deux tiers des patients ainsi que dans les formes évoluées et compliquées. Ils ont permis de surseoir aux traitements conventionnels qui n'ont pas permis de modifier l'histoire naturelle de la maladie, mais qui restent, néanmoins, d'actualité.

A ce jour, les corticoïdes constituent le traitement de choix des poussées sévères de la Rectocolite Hémorragique (RCH), et les dérivés des 5-Aminosalicylates (5-ASA) celui des formes minimales à modérées et du maintien de la rémission au cours de la RCH. Les immunosuppresseurs, notamment l'azathioprine et la 6-mercaptopurine, sont davantage utilisés seuls ou associés aux anti-TNF, et dispensent de la chirurgie. La parfaite connaissance des immunosuppresseurs et leur faible coût font qu'ils représentent toujours un élément important du traitement de fond de la RCH insuffisamment contrôlée par la Mésalazine.

Mots clés: Rectocolite Hémorragique, Immunosuppresseurs, Mesalazine, Corticoïdes

Abstract

The introduction in the 1990's of the biologic therapy, in particular anti-Tumor Necrosis Factor (anti-TNF) revolutionized the treatment of Inflammatory Bowel Diseases (IBD). A striking efficacy of the anti-TNF's, Infliximab and Adalimumab, is witnessed in many patients, as well as in evolved and complicated disease forms. Anti-TNF have taken the place of conventional treatments, who failed to modify the natural history of the disease. Nevertheless, these conventional therapies are still relevant. To date, corticosteroids remain the preferred therapy

in severe Ulcerative Colitis (UC), while mild-to-moderate active disease is treated with 5-Aminosalicylates (5-ASA). Azathioprine and 6-mercaptopurine immunosuppressants are often used alone or in combination with anti-TNF agents, to maintain remission and avoid surgery. Because of their good knowledge and their low cost, these immunosuppressants are important in the treatment of the UC disease that is insufficiently controlled by Mesalazine.

Key-words : Ulcerative Colitis, Immunosuppressants, Mesalazine, Corticosteroids

Introduction

Le traitement de la Rectocolite Hémorragique (RCH) demeure difficile; il est coûteux en termes de médicaments, d'hospitalisation et de chirurgie. L'apparition des biothérapies a révolutionné la prise en charge de cette maladie en en assurant un meilleur contrôle. L'objectif actuel est d'obtenir, chez la majorité des patients, une rémission clinique stable et prolongée. Les médicaments disponibles ne sont que suspensifs et nécessitent une parfaite connaissance et maîtrise des risques liés à leur utilisation au long cours (infections sévères et cancers). La place des traitements conventionnels, plus modeste aujourd'hui, s'inscrit dans une stratégie thérapeutique d'ensemble qui tend à être globalement plus ambitieuse et plus « agressive »^[1].

Ces traitements conventionnels sont représentés par les corticoïdes (CTC), les dérivés 5-aminosalicylés (5-ASA) et les immunosuppresseurs (IS) « conventionnels », (par opposition aux traitements biotechnologiques), qui comprennent essentiellement les thiopurines, le Méthotrèxate, la ciclosporine et ses analogues. Il est important aujourd'hui, à l'ère des traitements biologiques, de rappeler leurs indications résiduelles^[2-3]. Nous insisterons sur les indications résiduelles des corticoïdes et les développements sur les indications et le bon usage des thiopurines et du Méthotrèxate selon les recommandations récentes.

Les Salicylés

Les dérivés salicylés sont les plus anciens des médicaments topiques utilisés dans les MICI. La Sulfapyridine (Salazopyrine) est le premier médicament de cette famille (1942) qui, depuis, a connu de nombreux dérivés.

NOM DE LA MOLECULE	NOM COMMERCIAL DU MEDICAMENT	FORMES
Sulfasalazine	Salazopyrine®	Orale à 500 mg
Mésalazine	Fivasa®	Orale à 400 et 800 mg Suppositoires à 500 mg
Mésalazine	Pentasa®	Orale à 500 mg, 1 g et 2 g Suppositoires à 1 g Solutoin pour lavement à 1 g
Mésalazine	Rowasa®	Orale à 250 et 500 mg Suppositoires à 500 mg
Olsalazine	Dipentum®	Orale à 250 mg et 500 mg
Acide para-aminosalicylé	Quadrassa®	Solution pour lavement à 2 g

Tableau 1. Principaux salicylés utilisés au cours des MICI. Posologies et modes d'administration

Le principe actif de tous ces produits est l'acide 5 aminosalicylique, ou 5-ASA (Mésalazine). Leur place dans le traitement des MICI est de plus en plus évidente. Les 5-ASA sont devenus le traitement essentiel des formes mineures et modérées de RCH, et du maintien en rémission des formes quiescentes. On distingue deux types de médicaments différents par leur site et le type de leur libération : des produits agissant aussi bien au niveau du grêle que du côlon tels que Pentasa®, Rowasa®, et Fivasa®, et ceux agissant uniquement au niveau du côlon tels que Salazopyrine® et Dipentum®. Certains de ces produits disposent de formes d'administration locale (suppositoires, lavements). La Salazopyrine® posséderait, du fait de la sulfapyridine, une action anti-inflammatoire périphérique, mais ses nombreux effets secondaires liés aussi à la sulfapyridine, limitent sa posologie et donc la quantité de 5-ASA administrée, et l'ont rendu un peu obsolète. Les noms commerciaux et dosages de ces médicaments sont indiqués dans le tableau 1.

1. Traitement des poussées de RCH

RCH basse (rectite et recto-sigmoidite)

L'administration de 5-ASA par voie rectale peut se faire sous forme de suppositoires (atteignant au plus la charnière recto-sigmoïdienne), de lavements ou de mousses (atteignant au plus l'angle gauche). L'efficacité de la Mésalazine dans les poussées de RCH distale est bien établie. Elle permet d'obtenir, en 4 à 6 semaines, des taux de rémission clinique, endoscopique et histologique de respectivement 70, 50 et 30 %, largement supérieurs au placebo avec des Odds ratio (IC 95 %) de 7 [4,7 – 11,5], 10 [5,7 – 17,6] et 10,3 [5,8 – 18,1] respectivement. La posologie optimale est de 1 g/jour [4, 5,6]. En cas d'échec clinique du traitement, il faudra refaire l'endoscopie, car il est possible avec ces traitements à action locale, que le rectum, voire le sigmoïde soient endoscopiquement sains, alors que des lésions coliques évolutives voire graves persistent en amont. Enfin, associer de la Mésalazine par voie orale n'est pas systématique mais peut se révéler parfois utile.

RCH étendue (poussée légère à modérée)

La Salazopyrine par voie orale, à la dose de 4 à 6 g/j est efficace en 4 à 6 semaines et entraîne une rémission clinique dans à peu près 80 % des cas. Les 5-ASA actuels, à dose équivalente de Salazopyrine®, ont une

efficacité équivalente mais une tolérance bien meilleure [7]. La dose minimale efficace est de 2 g/j avec la possibilité d'augmenter la dose à 3 voire 4 g/j. Une étude canadienne récente (ASCEND) a comparé 2 dosages de Mésalazine à délitement retardé (Asacol® : 2,4 et 4,8 g/24 h), dans le traitement d'attaque de poussées légères à modérées chez 301 malades, dont 154 traités par 2,4 g/j pendant 6 semaines. Globalement, aucune différence significative n'a été observée entre les 2 groupes, mais la dose la plus forte (4,8 g/j) était plus efficace dans les formes modérées (succès dans 72% vs 57 % des cas, P = 0,0384).

La tolérance clinique et biologique était bonne dans les deux groupes [8]. Il est utile d'associer au traitement par voie orale, un traitement par voie basse (lavements), afin de réduire le syndrome rectal qui participe à la mauvaise tolérance de la poussée. Dans les formes de RCH de sévérité moyenne ne dépassant pas l'angle gauche, Marteau et coll. ont montré l'intérêt des lavements de 5-ASA associés au traitement oral. Cette amélioration s'observait chez 86 % des malades traités à la 8^{ème} semaine, contre seulement 68 % des malades sous placebo [9, 10,11]. En général, dans les formes recto-sigmoïdiennes, la Mésalazine locale est plus efficace que les formes orales, en rapport probablement avec la concentration locale.

2. Traitement d'entretien

RCH distale

L'efficacité de la Mésalazine par voie rectale dans le traitement d'entretien des formes basses est bien établie. En effet, la rémission est maintenue dans 70 à 80 % des cas à 1 et 2 ans, versus 15 à 20 % pour le placebo. Il n'y a aucun bénéfice en termes de réponse thérapeutique avec des doses supérieures à 1 g/j. En cas de rectite, la voie basse au long cours étant mal vécue, un traitement intermittent à raison de 3 lavements ou 3 suppositoires par semaine est possible [9, 12,13].

En cas de RCH distale, la voie locale est plus efficace et supérieure à la voie orale pour le maintien de la rémission. Pour les formes très basses et récidivantes résistantes au traitement, les suppositoires de 5-ASA à délitement progressif sont efficaces dans la prévention des rechutes [14].

RCH étendue

La Mésalazine est prescrite à la dose de 2 g/j en traitement d'entretien, une aggravation des symptômes ou une rechute nécessite souvent le recours à la dose de 3 voire 4 g/j. La Mésalazine permet le maintien en rémission dans 54 % des cas, versus 30 % avec le placebo. Le nombre d'administrations quotidiennes de la Mésalazine est, comme pour la plus part des traitements, étroitement associé à l'observance. En effet, si plus de 90 % du traitement est correctement pris dans les études contrôlées, ce taux n'est que de 40 % dans les traitements au long cours. La réduction du nombre de prises et/ou du nombre de comprimés semble donc importante pour améliorer l'adhésion au traitement et son efficacité [9, 10, 11].

Des études ont utilisé une nouvelle galénique de Mésalazine : MMX pour « Multiple Matrix Release », permettant d'incorporer 1,2 g de Mésalazine dans une seule unité thérapeutique. La rémission clinique et endoscopique, à 12 mois après une poussée modérée de RCH, a été évaluée avec des doses de 2,4 g de MMX Mésalazine en une ou deux prises. Dans le groupe prise unique, 64,4 % des malades étaient en rémission clinique et endoscopique contre 68,5 % des malades dans le groupe deux prises ($P = 0,351$, NS) et 67,8 vs 72,3 % respectivement en per-protocole. La tolérance (clinique et biologique) était identique dans les 2 groupes. Les auteurs concluent que l'efficacité d'une ou de deux prises de Mésalazine 2,4 g/j est identique pour le maintien de la rémission [15, 16, 17, 18].

3. Rythme d'administration et efficacité

La compliance au traitement étant très variable en pratique, elle atteint à peine 40 % chez les patients en rémission. Ainsi, le risque de rechute à 2 ans est multiplié par 5 pour les malades non-observant de leur traitement d'entretien. Il est également admis que le multidosage est un facteur de mauvaise observance du traitement. Dans un travail récent, il a été montré que les concentrations coliques de 5-ASA ne différaient pas entre la prise unique d'Asacol® et son fractionnement en 2 ou 3 prises. De plus, une étude contrôlée récente sur 6 mois a montré que la compliance était supérieure chez les malades recevant le traitement en une prise (90 % vs seulement 76 % chez les malades ayant 2 ou 3 prises) [16, 18, 19, 20].

4. Effets secondaires

Aujourd'hui, les effets secondaires des 5 ASA sont mieux décrits. Les anomalies rénales induites par ce traitement sont rares et indépendantes de la durée du traitement, mais elles doivent être prises en considération. Les tubulonéphrites interstitielles et la nécrose tubulaire aiguë résolutive, bien qu'exceptionnelles, nécessitent une surveillance de la fonction rénale des malades traités au long cours. Dans une étude récente, l'incidence des néphropathies était de 0,17 cas sur 100 ans de suivi chez les malades traités par 5-ASA, de 0,25 cas chez les malades atteints de MICI non exposés aux 5-ASA et de 0,08

cas chez les sujets témoins [21]. Une série européenne, portant sur 1 529 malades suivis pendant 1 an (56% de MC et 42 % de RCH), retrouve une diminution de la clairance de la créatinine chez 34 malades, dont 13 avaient déjà une clairance anormale avant traitement. Ces 2 études confirment bien la rareté de l'atteinte rénale secondaire aux dérivés de 5-ASA [22]. Les interactions entre Salazopyrine®, 5-ASA et grossesse ont également été étudiées: une étude danoise a montré une augmentation du risque de mort in utéro, de prématurité et de petit poids de naissance : Odds ratio 1,95 (IC 95 %) : [0,7 - 5,4] ; 6,4 [1,7 - 24,9], et 1,9 [0,9 - 3,9] respectivement. Les 5-ASA n'augmentent pas le taux de malformation. La dose maximale autorisée au cours de la grossesse est de 2 g/j [23, 24, 25]. La Salazopyrine® traverse la barrière placentaire, mais n'est pas considérée comme responsable d'anomalies congénitales par la FDA. Elle a cependant un effet anti-folique, et nécessite une supplémentation en acide folique au cours de la grossesse. Enfin, d'autres effets indésirables sont rapportés tels que des réactions d'hypersensibilité, des pancréatites aiguës, des risques de péricardite et des troubles de la fertilité masculine bien qu'exceptionnels.

5. 5. ASA et cicatrisation endoscopique

L'impact de la cicatrisation muqueuse sur l'évolution des MICI a été suggéré par les travaux portant sur l'Infliximab. En effet, de nombreux travaux ont montré que la cicatrisation muqueuse au cours de la RCH diminue le taux de rechute à terme, le risque de chirurgie et de cancer colorectal, et améliore la qualité de vie des malades. L'existence de nombreux scores endoscopiques (Crohn Disease Activity Index ou CDAI, score de Baron, score de Truelove et Richard, score de Rachmilewitz), ne facilite pas les comparaisons entre études. Récemment, une équipe néerlandaise a réalisé une méta-analyse des essais de dérivés de 5-ASA, et a évalué la cicatrisation muqueuse à partir des 49 essais retenus pour l'analyse. Le traitement par voie orale, en comprimés ou en granulés, entraînait une cicatrisation muqueuse chez 35 % et 49 % des malades respectivement. Le taux de cicatrisation muqueuse, après traitement par suppositoires, était de 62 % ; il était de 51 % et 46 % après traitement par mousses de 5-ASA et lavements respectivement. Globalement, ce travail montre un taux élevé de cicatrisation muqueuse sous 5-ASA dans la RCH [17].

6. 5. ASA et cancer colo-rectal

Le risque de cancer colorectal (CCR) est augmenté chez les malades atteints de RCH, il est estimé globalement à 2 % [26]. Il dépend de l'extension de la maladie (pancolite vs colite gauche et rectite isolée), de l'âge de début de la maladie et de l'association à une cholangite sclérosante. Le risque est ainsi multiplié par 1,7 en cas d'atteinte rectale limitée, par 2,8 en cas de colite gauche et par 14,8 en cas de pancolite. Le taux de CCR est de 30 % après 35 ans d'évolution en cas de pancolite, et de 40% lorsque la maladie a débuté avant l'âge de 15 ans. Il semble bien que l'inflammation chronique soit le facteur de risque majeur de cancer colorectal dans la RCH, et ce en accord

avec les résultats d'une méta-analyse montrant un rôle protecteur des 5-ASA dans la prévention du risque de cancer colorectal : OR = 0,51 [IC 95 %: 0,37 - 0,69] [27].

Chez l'homme, une étude cas témoins publiée en 2000 et portant sur 3112 patients atteints de RCH, a montré que l'utilisation régulière de 5-ASA entraînait une réduction de 75 % des cancers observés (OR : 0,25, IC 95 % [0,13 - 0,48] ; P<0,00001). La Mésalazine à une dose d'au moins 1,2 g/j entraînait une réduction de 91 % du risque de CCR (OR : 0,09 ; IC95 % [0,03 - 0,28] ; P<0,00001). Elle était également efficace à dose moindre (OR : 0,08 ; IC 95 % [0,08 - 0,85] ; P = 0,04) [27].

Ces résultats, confirmés par d'autres travaux, confortent l'idée de poursuivre les 5-ASA de façon « indéfinie », dans un but de prévention du CCR, et ce d'autant que la toxicité de ces produits au long cours est très faible. L'effet anti-inflammatoire local des dérivés du 5-ASA est sans doute en partie responsable de cet effet préventif du risque néoplasique [28, 29, 30]. A l'avenir, des études prospectives et une comparaison avec d'autres traitements sont indispensables.

Les Corticoïdes :

Depuis les premiers essais thérapeutiques contre placebo conduits par l'équipe d'Oxford, les corticoïdes ont démontré leur efficacité dans la poussée sévère de RCH. Ils ont été considérés pendant un demi-siècle comme traitement de référence des poussées. C'est une carte maîtresse de l'arsenal thérapeutique certes, mais on doit les prescrire le moins souvent possible, sans dépasser 2 cures par an et sans aller au-delà de 3 mois d'utilisation à chaque cure. En effet, les corticoïdes font courir des risques aussi bien en traitement aigu, dès la première utilisation, qu'en traitement chronique, même à faible dose. Ils sont désormais, du fait de leurs effets secondaires, relégués au second plan avec l'avènement des biothérapies. Nous vous rappelons, à travers les données de la littérature, le niveau d'efficacité et de tolérance de la corticothérapie et quelle place il lui reste en 2015 dans le traitement de la RCH.

1. Traitement de la RCH active

La sévérité de la poussée de RCH est l'élément essentiel à prendre en compte dans la prise en charge thérapeutique. En effet, une RCH active, avec 6 évacuations sanglantes ou plus par 24 heures, associées à des signes généraux et/ou biologiques doit être considérée comme une poussée grave.

1.1. RCH active sans critère de gravité

Les poussées légères à modérées de RCH représentent la meilleure indication des dérivés salicylés qui sont habituellement utilisés en première intention. Une corticothérapie systémique n'est envisagée que dans les formes d'emblée plus symptomatiques de la maladie ou devant l'absence de réponse aux 5-ASA. Il est important de rappeler également que la RCH chronique active réfractaire aux salicylés est souvent confondue

avec une forme grave. L'observation de malades ayant une RCH en poussée sans être hospitalisés est le reflet de ces poussées non sévères de RCH. Ainsi, dans un essai britannique ancien, le taux de rémission obtenu avec la prednisone était de 68 % dans cette population [31]. Plusieurs corticoïdes colo-ciblés sont développés afin de s'affranchir des effets secondaires systémiques. Le premier est le dipropionate de béclo méthasone, non disponible, et plus récemment encore, une nouvelle galénique de budésonide à libération colique via un procédé MMX a été développée, avec un taux de rémission à 8 semaines supérieur à celui sous placebo (18 % vs 7,4 % ; p = 0,0143) [32].

1.2. Poussée sévère de RCH

La poussée sévère de RCH justifie toujours une hospitalisation urgente en milieu spécialisé, et les corticoïdes intraveineux constituent le traitement de référence. Les modalités de la corticothérapie selon le schéma de Truelove sont bien établies et connues depuis plus de cinquante ans : au moins 0,8 mg/kg/j d'équivalent méthyl-prednisolone pour une durée maximale de cinq jours. La rémission est obtenue chez deux tiers des malades traités [33]. L'échec de la corticothérapie intraveineuse est déclaré dès le troisième jour de traitement lorsqu'il persiste un nombre élevé d'évacuations par 24 heures (au moins 8) et une augmentation de la protéine-C réactive (CRP) (supérieure à 45 mg/L) [34].

Malgré le taux d'échec élevé de ce traitement de première ligne, de l'ordre de 40 %, aucun autre traitement médical n'a pu mieux faire. Une étude belge a randomisé le traitement de première ligne de la poussée grave de RCH, en comparant en double aveugle la méthyl-prednisolone intraveineuse (40 mg/j) à la ciclosporine intraveineuse à la dose de 4 mg/kg/j. Après 8 jours de traitement, les taux de rémission étaient similaires dans les deux groupes : 8/15 (53 %) sous corticoïdes et 9/14 (64 %) sous ciclosporine. Depuis l'arrivée des biothérapies, aucun essai comparant les corticoïdes intraveineux à l'Infliximab n'a été réalisé à ce jour. Nous retiendrons que les indications de la corticothérapie systémique pour le traitement de la RCH active, telles qu'elles ont été précisées dans la dernière version du consensus ECCO [35], tiennent compte, avant tout, de l'étendue et de la sévérité de la poussée de RCH :

En cas de rectite isolée, les corticoïdes systémiques n'ont pas d'indication ;

En cas de RCH gauche, le recours aux corticoïdes est licite lorsque les 5-ASA ne permettent pas un contrôle rapide des symptômes (grade C) ;

En cas de RCH pancolique, les corticoïdes systémiques sont indiqués en l'absence de réponse rapide ou suffisante aux salicylés, ou en cas de poussée inflammatoire survenant malgré un traitement salicylé d'entretien (grade C) ;

En cas de poussée sévère de RCH, une hospitalisation ainsi qu'un traitement intensif corticoïde systémique sont indiqués (grade B).

2. Traitement d'entretien de la RCH

Les corticoïdes ne sont pas un traitement d'entretien des MICI : ils ne préviennent pas les rechutes. Comme dans la maladie de Crohn (MC), les corticoïdes n'ont pas de place dans le traitement d'entretien de la RCH. De plus, en pratique clinique, la poursuite d'une corticothérapie au long cours, souvent fortement dosée, est intenable.

Corticoïdes locaux

Les corticoïdes locaux ont été étudiés dans les formes distales de RCH. Leur efficacité pour le traitement des rectites est démontrée, même si celle des salicylés topiques leur est bien supérieure, pour ce qui est du contrôle des symptômes (OR = 2,42 ; IC95% [1,72–3,41]), et de la réponse endoscopique (OR = 1,89 ; IC95% [1,29–2,76])^[34].

L'ECCO recommande les corticoïdes locaux comme topiques de deuxième intention pour le traitement des formes rectales de RCH en cas d'échec ou d'intolérance des salicylés locaux. Ils peuvent également être associés aux 5-ASA prescrits à la fois par voie générale et locale en cas de forme réfractaire (grade B). Aujourd'hui, les résultats du traitement corticoïde topique per os sont décevants, avec un différentiel par rapport au traitement de référence ou au placebo qui reste modéré. Des études ont également évalué l'efficacité du Budésonide en lavement dans le traitement de la RCH, mais cette galénique n'est pas disponible en France, ni en Algérie.

3. Mesures associées et préventives

L'intérêt d'un régime pauvre en sel est incertain, il est donc inutile d'encourager une mesure contraignante chez les patients, notamment s'ils n'ont aucune autre maladie les astreignant à un régime pauvre en sodium. Les régimes diabétiques préventifs ne sont pas nécessaires chez les malades sans intolérance au glucose, et l'apport systématique de potassium paraît inutile.

La perte de la masse osseuse, au cours des MICI en général, est multifactorielle ; néanmoins, une corticothérapie prolongée et ou répétée est le principal facteur de risque. Une surveillance et des mesures préventives sont indispensables. La mesure de la densité minérale osseuse est recommandée au début de la maladie, dans le cadre du dépistage de l'ostéoporose (examen de référence), puis au début d'une corticothérapie chez le sujet âgé de plus de 50 ans.

Cet examen sera également réalisé en cas de ménopause précoce ou d'aménorrhée, d'antécédent de corticothérapie, d'antécédents familiaux d'ostéoporose, ou en cas de corticothérapie prolongée au-delà de 3 mois. Dans tous ces cas, une supplémentation par du calcium (1 à 1,5 g/j) et de la vitamine D (25-hydroxyvitamine D3, 800 UI/j) doit être systématiquement associée. Les biphosphonates seront prescrits chez les malades ayant une ostéopénie documentée et d'autres facteurs de risque, ou bien une ostéoporose définie par un T-score

< -2,5 DS. Il est important de rappeler un autre effet de la corticothérapie chez l'enfant : son retentissement sur le développement staturo-pondéral constitue un problème grave et potentiellement irréversible. Pour cela, la dose et la durée de la corticothérapie doivent être réduites au minimum. Le dépistage de l'insuffisance surrénalienne cortico-induite n'est pas consensuel. Certains auteurs conseillent la réalisation d'un test au synacthène, d'autres donnent une opothérapie substitutive systématique par 20-40 mg/j d'hydrocortisone. L'efficacité du Budésonide est certes, sensiblement moins bonne que celle des corticoïdes conventionnels, mais sa tolérance est bien meilleure (OR = 0,38 ; IC95% [0,28-0,53])^[36,37].

4. Limites de la corticothérapie au cours de la RCH

Les définitions de la corticorésistance et de la cortico-dépendance, autrefois restrictives, se sont peu à peu élargies. Aujourd'hui, une seule rechute lors de la décroissance de dose ou la nécessité de poursuivre le médicament au-delà de trois mois, suffit à définir la corticodépendance. La corticorésistance est définie par une maladie toujours active en dépit d'un traitement par prednisolone, à la dose d'au moins 0,75 mg/kg/j pendant un mois. La corticodépendance est définie soit par l'impossibilité de diminuer la dose de traitement en dessous de 10 mg/j pour les corticoïdes classiques et de 3 mg/j pour le Budésonide dans les trois mois qui suivent le début d'une corticothérapie, soit par la survenue d'une rechute dans les trois mois après sevrage complet.

5. Réponse aux corticoïdes à un mois et à un an

Le suivi prospectif de cohortes de malades atteints de MICI traités par les corticoïdes a permis de déterminer l'évolution de la maladie. Le taux de réponse aux corticoïdes intraveineux, prescrits au cours d'une poussée de RCH grave, est d'environ 60 %. En revanche, il existe peu de données ayant évalué l'impact à moyen-long terme sur la RCH d'une première cure de corticoïdes orale pour une maladie non sévère. Le suivi prospectif des deux cohortes américaine et écossaise, a fourni des éléments de réponse^[9] : les taux de corticorésistance à un mois et de corticodépendance à un an étaient de 16-18 % et de 17-22 % respectivement. Un an après l'instauration des corticoïdes, 21-29 % des malades avaient été colectomisés. Ce taux élevé de chirurgie précoce à un an, est expliqué par un nombre probablement important de formes sévères ayant reçu d'emblée des corticoïdes par voie intraveineuse.

6. Cicatrisation endoscopique sous corticoïdes

L'obtention d'une cicatrisation muqueuse endoscopique, « mucosal healing », est un nouvel objectif thérapeutique et semble avoir un intérêt pronostique majeur au cours de la RCH. De nombreuses études ont démontré qu'elle peut être obtenue avec les thiopurines et les anti-TNF. Au cours de la RCH, le taux de cicatrisation muqueuse varie, selon les études, entre 10 et 40% environ. Dans le travail comparant le Budésonide à la pre-

dnisone dans les formes gauches actives, Lofberg et al.^[38] rapportent des taux de cicatrisation muqueuse avec le Budésonide de 12 %, contre 17 % sous corticoïdes à un mois. Comme pour la MC, la cicatrisation muqueuse ne peut être maintenue par une corticothérapie au cours de la RCH.

7. La tolérance des corticoïdes

La mauvaise tolérance des corticoïdes systémiques limite leur utilisation, soit en imposant une réduction de dose, soit parce qu'elle occasionne une mauvaise observance. Même si la plupart sont bénins, les effets indésirables des corticoïdes sont redoutés par les malades qui sont bien souvent réticents à une nouvelle cure de corticoïdes le cas échéant.

Au delà des signes d'imprégnation cortisonique classiques, que sont le syndrome cushingôide, l'hyperphagie, l'atrophie musculaire et les signes neuropsychiques (insomnie, euphorie, irritabilité, voire accès maniaque ou épisode délirant), on note, chez les patients jeunes, la prise de poids, les effets cosmétiques (acné, vergetures pourpres, hirsutisme) et les effets ostéo-articulaires (ostéopénie, ostéoporose et risque fracturaire, ostéonécrose aseptique).

Pour des patients plus âgés ou ayant des facteurs de risque cardio-vasculaires, la décompensation d'un diabète ou d'une hypertension artérielle et la survenue d'effets oculaires (glaucome, cataracte) sont les plus limitants. Le risque infectieux est accru avec les corticoïdes par voie générale, quelle qu'en soit l'indication. Récemment, deux études prospectives, cherchant à déterminer s'il existait un risque infectieux accru sous Infliximab, ont identifié un surcroît d'infections sévères et d'infections opportunistes chez les malades recevant des corticoïdes^[38,39].

8. Quelles indications reste-t-il pour les corticoïdes à l'ère des anti-TNF ?

Comme nous venons de le voir, il reste encore de nombreuses indications pour les corticoïdes dans le traitement de la RCH active. Selon le consensus ECCO le plus récent, les corticoïdes systémiques sont, à ce jour, le traitement de référence des formes sévères et des poussées réfractaires aux salicylés. Ils sont efficaces sur les symptômes intestinaux et dans plusieurs manifestations extra-intestinales, à l'exception de la cholangite sclérosante primitive. Enfin, leur sécurité chez la femme enceinte en fait un traitement de choix en cas de poussée inflammatoire intestinale.

En 2015, malgré l'avènement des anti-TNF, l'utilisation plus précoce et plus large des immunosuppresseurs et l'arrivée de nouveaux anticorps monoclonaux, les corticoïdes demeurent un traitement incontournable des poussées de RCH. Leur efficacité est bien démontrée et leur délai d'action rapide. En revanche, ils ont un impact minime sur l'histoire naturelle de la maladie, et du fait de leurs nombreux effets secondaires, certains graves

et inacceptables, ils doivent être prescrits comme traitement de courte durée. De ce fait, l'impossibilité d'obtenir un sevrage dans les trois mois, ou bien la nécessité de recourir à plus d'une cure de corticoïdes dans l'année, doivent conduire à une intensification thérapeutique.

Les immunosuppresseurs

Contrairement à la MC pour laquelle les indications des immunosuppresseurs sont plus larges, au cours de la RCH, les indications sont plus limitées, car une proportion importante des patients ont une maladie contrôlée par les 5-ASA. Toutefois, en cas d'échec de ces traitements, les immunosuppresseurs sont venus empiéter sur les indications classiques de la chirurgie, l'enthousiasme pour l'anastomose iléo-anale (AIA) s'étant émoussé depuis la publication des résultats à long terme de cette intervention.

1- Les différents agents immunosuppresseurs

1-1 Azathioprine et 6-Mercaptopurine

L'effet bénéfique de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine dans la RCH a été démontré. Dans la littérature, les essais contrôlés disponibles sont souvent anciens et leur qualité méthodologique insuffisante. Néanmoins, plusieurs séries rétrospectives, deux études récentes et une méta-analyse dans des formes chroniques actives ont montré des résultats comparables à ceux obtenus dans la MC^[40]. L'azathioprine (Imurel®) est prescrit à la posologie de 2 à 2,5 mg/kg/j, des posologies plus faibles étant moins efficaces. Son métabolite actif, la 6-mercaptopurine (Purinethol®), est utilisé à une posologie de 1 à 1,5 mg/kg/j. Les deux molécules semblent avoir la même efficacité. Avant de conclure à l'échec du traitement azathioprine/6-mercaptopurine, il est impératif de s'assurer que le médicament est pris régulièrement, à une posologie adaptée, pendant au moins 3 mois.

En pratique, des leucocytes qui ne diminuent pas, ou l'absence de macrocytose au terme de cette période témoigne d'une posologie insuffisante et incite, en cas d'échec, à augmenter la dose 2,5 à 3 mg/kg. La surveillance biologique des 2 premiers mois comporte une NFS-plaquettes hebdomadaire pendant 8 semaines, puis mensuelle jusqu'à stabilisation de la dose, ensuite une fois par trimestre indéfiniment. Le bilan hépatique (ALAT-GGT-Phosphatases alcalines) est prescrit selon le même schéma ou une fois sur deux les 8 premières semaines^[41]. La lipasémie ne doit être dosée qu'en cas de douleurs abdominales inhabituelles. Le dosage des nucléotides 6-thioguaniniques (6-TGN), accessible dans certains laboratoires, peut être utilisé pour s'assurer de la bonne prise du médicament. Un taux de 6-TGN supérieur à 250 unités est corrélé à l'efficacité clinique^[42].

Le traitement par l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine n'a qu'un effet suspensif, et les malades rechutent à l'arrêt du médicament. Une étude rétrospective avait montré que les patients en rémission prolongée pendant 4 ans ou plus, ayant interrompu leur traitement,

avaient un taux de rechute faible, similaire à celui des malades l'ayant poursuivi. Une étude italienne indique un taux de rechute similaire à celui observé dans la maladie de Crohn, approchant deux tiers des patients sur 5 ans. Les facteurs prédictifs de rechute étaient l'absence de rémission soutenue sous azathioprine, un traitement de plus courte durée et une pancolite.

Compte tenu du taux relativement faible de rechute, la décision d'interrompre le traitement peut être discutée avec le patient après 4 ans de rémission complète [43]. Cependant, une étude récente, ayant inclus 108 patients suivis pour RCH et mis sous thiopurines pendant 6 ans (4,4-8,4 ans), a évalué le taux de rechute à l'arrêt du médicament. Durant le suivi, le taux de récurrence d'intensité modérée à sévère était de 12 % à 12 mois et 26 % à 24 mois. Seule l'élévation du taux de globules blancs était prédictive de rechute à 1 an ($P = 0.007$) [44]. Ainsi, il convient, d'une manière générale, de tenter d'obtenir une rémission profonde et durable de la maladie avant d'envisager l'arrêt des médicaments, quand ceux-ci sont bien tolérés. Il est important de tenir compte de certains paramètres tels que le risque de rechute, les difficultés à obtenir la rémission, le risque de colectomie mais aussi les risques à long terme des immunosuppresseurs, notamment d'affection néoplasique.

1-2 Autres immunosuppresseurs :

1-2-1 Méthotrexate

Le Méthotrexate (MTX) n'a fait l'objet que d'un seul essai contrôlé contre placebo dans la RCH, avec des résultats négatifs. La posologie utilisée dans l'essai était faible (15 mg/semaine, par voie orale). La place de ce traitement dans la RCH est donc encore mal précisée. L'essai METEOR est le premier essai prospectif contrôlé et randomisé, en double aveugle, qui a évalué la place du Méthotrexate versus placebo dans la RCH corticodépendante. 111 patients ont été inclus dans 26 centres européens.

L'objectif principal, défini par le succès à la semaine 16 (score de Mayo ≤ 2 , avec aucun item > 1 , sans corticothérapie associée, sans recours à un traitement IS ou biothérapie et sans colectomie), n'était pas statistiquement significatif (MTX 32 % vs placebo 20 % ; $p = 0,15$). Cependant, la rémission clinique sans corticoïdes à 16 semaines était meilleure dans le bras MTX (42 % vs 24 % ; $p = 0,04$) et la tolérance était bonne [45]. Ces résultats suggèrent que ce traitement pourrait être une alternative à l'azathioprine ou aux biothérapies chez certains patients.

La posologie, comme proposée dans le protocole de Kozarek [46], est de 25 mg par semaine en intramusculaire ou en sous-cutanée pendant 3 à 4 mois. Au-delà, la plupart des auteurs maintiennent la dose initiale et la voie intramusculaire (ou sous-cutanée), tandis que les autres la diminuent à 15 mg par semaine en gardant, si possible, la voie parentérale. Cette voie d'administration est en effet probablement supérieure à la voie orale. L'avan-

tage serait d'en diminuer les effets secondaires digestifs. Une supplémentation orale systématique en acide folique à la dose de 10 à 15 mg, 24 à 48 heures après la prise du traitement, permet d'améliorer la tolérance.

1-2-2 Ciclosporine

L'efficacité de la ciclosporine a été montrée pour les poussées sévères et/ou corticorésistantes de RCH [47]. Les malades non améliorés au 5^{ème} ou au 7^{ème} jour de corticoïdes intraveineux peuvent être mis à la ciclosporine intraveineuse continue, à la posologie de 2 mg/kg/jour. 60 à 80 % des patients répondent à la ciclosporine. Ils sont ensuite maintenus 3 à 6 mois sous ciclosporine orale (Néoral®). On observe cependant, dans près d'un cas sur deux, une rechute de la maladie dans l'année qui suit. Les auteurs recommandent d'associer l'azathioprine pour réduire la fréquence de ces rechutes. Aucune étude n'a été réalisée avec la ciclosporine par voie orale dans les formes chroniques actives de la RCH. Par ailleurs, depuis l'avènement des anti-TNF, des études suggèrent que la ciclosporine n'est pas plus efficace que l'infliximab chez les patients ayant une poussée aiguë sévère de RCH résistante à la corticothérapie par voie intraveineuse. En effet, aucune différence entre ciclosporine et infliximab n'a été mise en avant, ni dans l'essai CYSIF du GETAID, ni dans l'étude Anglaise CONSTRUCT, en termes d'efficacité et de taux de colectomie à 3 mois dans la colite aiguë grave [48]. En pratique clinique, le choix du traitement doit être décidé en fonction de l'expérience du centre et du clinicien.

1-2-3- Tacrolimus (FK506) :

Ce médicament a également été utilisé dans des études préliminaires au cours de la RCH, avec des résultats encourageants. En effet, une étude contrôlée menée dans la RCH corticorésistante rapporte de bons résultats [49]. Toutefois, la toxicité rénale limite son traitement prolongé.

2- Indications des immunosuppresseurs

2-1 Première poussée

Il est classiquement admis qu'il n'est pas justifié d'utiliser un immunosuppresseur après une première poussée de MICI, dans la mesure où celle-ci répond favorablement au traitement habituel. L'efficacité du traitement de maintenance par la mésalazine dans la RCH fait qu'on est moins enclin à utiliser un immunosuppresseur précocement dans cette maladie.

2-2 Formes chroniques actives

C'est l'indication classique des immunosuppresseurs. Il n'existe toutefois pas de définition bien établie de ces formes et de surcroît, le pourcentage de malades appartenant à ce sous-groupe est assez mal connu. Les RCH distales constituent aussi une indication raisonnable des immunosuppresseurs, car la coloproctectomie totale apparaît souvent comme un geste démesuré. L'azathioprine ou la 6-mercaptopurine constitue le traitement de première intention de ces formes chroniques actives.

2-3 Poussées sévères corticorésistantes

Autrefois, le traitement médical des colites aiguës graves était fondé sur les principes édictés par Truelove and Witts dans les années 1950, dont la pièce maîtresse était la corticothérapie parentérale à forte dose. En cas d'échec, une colectomie totale était indiquée. L'arrivée de la ciclosporine intraveineuse est venue bouleverser ce schéma classique. Son efficacité remarquable fait qu'elle est désormais proposée dans la plupart des formes corticorésistantes. En l'absence d'amélioration, il n'est pas justifié de poursuivre ce régime au-delà d'une dizaine de jours. En cas de réponse favorable, un traitement par azathioprine est proposé afin d'éviter les rechutes fréquentes. L'infliximab constitue aujourd'hui une alternative à la ciclosporine.

2-4 Association aux anti-TNF

Plusieurs travaux sont en faveur de l'association des immunosuppresseurs aux anti-TNF, en particulier l'infliximab. Cette association présente plusieurs avantages, notamment un effet synergique et une diminution des réactions aux perfusions et de l'apparition d'anticorps anti-infliximab.

Cependant, la survenue de lymphomes hépatospléniques chez des adolescents ou de jeunes adultes recevant l'association anti-TNF et azathioprine, ainsi que la fréquence des infections opportunistes, limitent l'utilisation de ces deux médicaments. Néanmoins, ces complications restent rares et une étude récente de la RCH (SUCCESS) démontre l'efficacité significativement supérieure du traitement combiné durant les 6 premiers mois par rapport à la thérapie par infliximab seul chez les patients naïfs d'immunosuppresseurs^[50].

3- Toxicité et surveillance

3-1 les Thiopurines

Intolérance : Des réactions d'intolérance (éruptions, troubles digestifs, céphalées, fièvre, myalgie, arthralgie) sont rapportées dans 5 à 15 % des cas et surviennent presque toujours durant le premier mois. En cas de pancréatite aiguë bien documentée, il n'est pas utile de réintroduire l'azathioprine ou d'utiliser la 6-mercaptopurine, car la rechute est constante^[51].

Toxicité hématologique : La surveillance hebdomadaire rapprochée de l'hémogramme, durant le premier mois, est nécessaire pour détecter une cytopénie précoce et sévère due à un exceptionnel déficit complet en thiopurine méthyl-transférase (TPMT ; 0,3 % de la population pour la forme homozygote). Les leucocytes peuvent diminuer en moyenne de 50 % au cours de la première année de traitement avant de se stabiliser. En revanche, une diminution rapide, durant le ou les premiers mois, fait suspecter un déficit hétérozygote en TPMT, présent chez 11 % de la population. Certains auteurs préconisent de faire systématiquement ces mesures avant de débiter un traitement par thiopurines; il s'agit cependant d'exams coûteux et limités à quelques laboratoires^[52].

Toxicité hépatique : Une perturbation des tests hépatiques due à l'azathioprine et à la 6-mercaptopurine est rare, rencontrée dans environ 1% des cas. Ces anomalies s'expriment souvent par une hépatite cytolytique. Une péliose ou une hyperplasie nodulaire régénérative peuvent également se voir justifiant une surveillance des tests hépatiques tous les 3 mois. Lorsque ces tests sont perturbés de façon légère (maximum 3 fois la valeur normale), on peut maintenir le traitement en ajustant les doses. L'hyperplasie nodulaire régénérative est une complication relativement rare, elle se traduit par des anomalies mineures des tests hépatiques, une thrombopénie et une hypertension portale. Le diagnostic est porté par la biopsie hépatique, avec coloration spéciale pour faciliter l'identification des nodules^[53].

Grossesse : Un risque tératogène existe chez l'animal, cependant, plusieurs centaines de grossesses sous azathioprine chez des transplantées rénales ou chez des patientes suivies pour maladies auto-immunes et quelques séries chez des malades atteintes de RCH, ne rapportent pas de risque accru de malformation ni d'incident particulier. Il est important, de tenir compte du risque de rechute de la maladie et de la perturbation du développement de la grossesse. En effet, chez les malades pour lesquels l'indication est indiscutable, il est donc possible de maintenir l'azathioprine, après avoir clairement expliqué les différents enjeux à la patiente. La cohorte CESAME, ainsi qu'une méta-analyse récente, confirment l'absence d'augmentation du risque de malformation ou de grossesse compliquée, et ne montrent qu'une légère augmentation du risque de prématurité. En cas de grossesse imprévue chez une femme recevant l'azathioprine, il n'est pas justifié de l'interrompre.

Infections et vaccinations : En cas de traitement par l'azathioprine, la survenue d'une fièvre, d'un rash cutané, d'une cytopénie brutale, d'une pneumopathie interstitielle ou d'une exacerbation brutale des signes digestifs doit faire rechercher une infection à CMV ou à EBV^[53,54]. Devant l'accroissement léger du risque d'infection sous immunosuppresseurs, une mise à jour des vaccinations courantes est conseillée, de même que la vaccination pour l'hépatite B, le pneumocoque et la vaccination annuelle pour la grippe. Il est également recommandé de vérifier la sérologie pour la varicelle et de vacciner en cas d'absence d'immunisation, avant de commencer le traitement immunosuppresseur. Enfin, en cas d'hépatite B chronique active, un traitement antiviral est fortement recommandé.

Cancers et lymphomes : Il est clairement admis que les thiopurines favorisent l'apparition d'affections malignes. Ce risque semble réel chez les transplantés rénaux et dans la polyarthrite rhumatoïde. Sur 15 000 cas de MICI vus entre 1976 et 1997 à la Mayo Clinic, 62 malades avaient un lymphome, survenu après le diagnostic de MICI dans 71 % des cas ; 7 cas seulement étaient sous immunosuppresseurs, dont 3 transplantés hépatiques. Ces données sont certes rassurantes, mais restent in-

suffisantes pour écarter le risque de lymphome. Globalement, le risque relatif est estimé à 4,2, ce qui situe le risque absolu à environ 1/4000 pour un sujet âgé entre 20 et 30 ans ^[55]. L'infection par EBV est, probablement, le mécanisme le plus fréquent. Ces données ont été confirmées dans la vaste étude de cohorte en France (CESAME). En effet, le risque de lymphome est particulièrement significatif au-delà de 60 ans ^[56], et disparaît après l'arrêt du traitement. La cohorte CESAME a également confirmé une augmentation du risque de cancer de la peau de type basocellulaire ou spinocellulaire. Ce risque persiste même après l'arrêt du traitement, et impose de ce fait une surveillance annuelle en dermatologie ^[56, 57, 58].

3-2 le Methotrexate

En cas de traitement par le MTX, le risque de cytopénie, bien que faible, justifie une surveillance comparable à celle de l'azathioprine. L'apparition d'une toux ou d'une dyspnée, associées ou non à une fièvre, doit faire suspecter une pneumopathie d'hypersensibilité rare mais potentiellement fatale, imposant l'interruption du traitement. L'atteinte hépatique se manifeste par une toxicité aiguë (hépatite cytolytique très rare) et chronique (stéatose, stéatofibrose, voire cirrhose) dont le risque augmente avec la dose cumulée.

Ce risque est en réalité associé à l'existence de comorbidités (syndrome dysmétabolique, surpoids, alcool, hépatite virale chronique) qu'il faudra rechercher systématiquement. Aujourd'hui, une biopsie systématique du foie après une dose cumulée de 2 g n'est plus réalisée. L'intérêt du fibrotest ou du fibroscan mérite d'être évalué. Il est par ailleurs conseillé de prescrire de l'acide folique (par exemple : un comprimé par jour, sauf celui de la prise de méthotrexate, ou une prise de 10 mg, 48 heures après la prise du méthotrexate) pour améliorer la tolérance du traitement ^[59, 60].

Le risque d'affections malignes ne semble pas exister avec le MTX, il est en revanche, abortif et tératogène, et est contre-indiqué au cours de la grossesse. Il doit être interrompu au moins trois mois avant la conception, chez l'homme comme chez la femme ^[61].

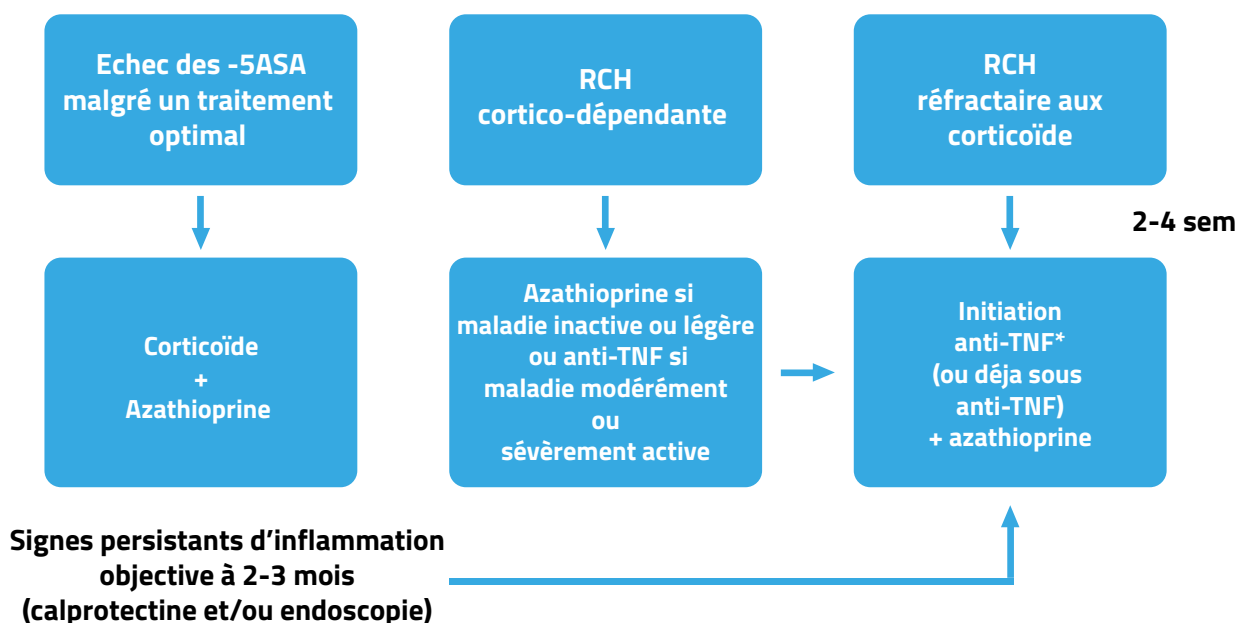
3-3 La Ciclosporine

Les effets indésirables observés au cours du traitement par la ciclosporine sont : des paresthésies (26 %), une hypertrichose (13 %), une hypertension artérielle (13 %), des tremblements (7 %), une insuffisance rénale modérée (6 %), des nausées ou vomissements (6 %), des céphalées (5 %), des infections (3 %), des anomalies hépatiques (3 %) et une hypertrophie gingivale (2 %). Ces effets sont fréquents mais le plus souvent bénins et réversibles.

D'autres effets secondaires plus sérieux ont été rapportés, telles que des crises d'épilepsie en cas de surdosage et dont la survenue est favorisée par l'hypocholestérolémie (fréquente dans les colites graves), des sepsis sévères ou des infections opportunistes (aspergillose, pneumocystose, infections à CMV) dont certains ont été fatals. La surveillance du traitement comporte le dosage de la créatininémie (une augmentation de 25 % par rapport à la valeur initiale doit inciter à réduire la posologie) ^[62], le bilan hépatique et la kaliémie. Durant toute la période du traitement, il est nécessaire de prévenir la pneumocystose par le Bactrim® ou des aérosols de pentamidine.

Conclusion

Les pratiques thérapeutiques des MICI en général, et de la RCH en particulier, ont beaucoup évolué ces 10 dernières années et vont certainement très vite changer dans les années à venir. Globalement, les traitements immunosuppresseurs conventionnels sont prescrits de plus en plus souvent, en début de maladie, avant le



Algorithme de traitement de la RCH (d'après Danese et al ^[63])

développement de lésions irréversibles, pour tenter de modifier l'histoire naturelle, sans remettre en question, encore à ce jour, la séquence « Traitements Conventionnels - Anti-TNF ».

En effet, la place résiduelle de la corticothérapie systémique au cours de la RCH est le traitement ponctuel des poussées sévères. En cas d'échec et dans les formes réfractaires, les anticorps monoclonaux anti-TNF ont démontré un bénéfice clinique par rapport au placebo en termes de rémission clinique, de rémission sans corticoïdes, de rémission endoscopique et de diminution du risque de colectomie. Les thiopurines représentent le traitement de fond de première intention des RCH évolutives non contrôlées par les dérivés 5-aminosalicyclés.

Aujourd'hui et à l'avenir, nous devons aller vers une utilisation plus restreinte et plus contrôlée des corticoïdes, et privilégier les monothérapies, afin de ne pas voir se multiplier les risques et les effets indésirables de ces médicaments. Le choix des molécules, l'ordre des lignes thérapeutiques ainsi que leur durée dépendront des précautions d'utilisation, notamment vis-à-vis des infections sévères et des cancers. La gestion de ces risques conditionne déjà beaucoup et conditionnera de plus en plus nos pratiques des soins individuels au cours des MICI.

Références

1. Cosnes J, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, Afchain P, Tiret E, Gendre JP. Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery. *Gut* 2005; 54: 237-41.
2. Travis SP, Stange EF, Lemann M, Oresland T, Chowers Y, Forbes A, D'Haens G, Kitis G, Cortot A, Prantera C, Marteau P, Colombel JF, Gionchetti P, Bouhnik Y, Tiret E, Kroesen J, Starlinger M, Mortensen NJ. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006; 55:16-35.
3. Caprilli R, Gassull MA, Escher JC, Moser G, Munkholm P, Forbes A, Hommes DW, Lochs H, Angelucci E, Cocco A, Vucelic B, Hildebrand H, Kolacek S, Riis L, Lukas M, de Franchis R, Hamilton M, Jantschek G, Michetti P, O'Morain C, Anwar MM, Freitas JL, Mouzas IA, Baert F, Mitchell R, Hawkey CJ. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *Gut* 2006; 55:36-58.
4. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, Newman JR, Anand A, Irvine EJ. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jan 20;(1):CD004115. doi: 10.1002/14651858.CD004115. PMID: 20091560
5. Ford AC, Achkar JP, Khan KJ, Kane SV, Talley NJ, Marshall JK, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 601-16.
6. Regueiro M, Loftus Jr EV, Steinhart AH, Cohen RD. Medical management of left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis: critical evaluation of therapeutic trials. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 979-94.
7. Sutherland L, Macdonald JK. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Apr 19;(2): CD000543. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10:CD000543. PMID: 16625536
8. Sandborn WJ; Regula J; Feagan B; Belousova E; Jojic N; Lukas M; Yacyshyn B; Krzeski P; Yeh CH; Messer CA; Hanauer SB. Delayed-release Oral Mesalamine 4.8 g/day (800-mg Tablet) is Effective for Patients with Moderately Active Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 2009; 137: 1934-43.
9. Stange E, Travis S, Lémann M et al. European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: current management. *Journal of Crohn's and colitis* 2008; 2: 24-62.
10. Marteau P, Seksik P, Beaugerie L, et al. Recommendation de pratique clinique pour le traitement de la rectocolite hémorragique. *Gastroenterol Clin Biol.* 2004; 28: 955-60.
11. Marteau P, Probert CS, Lindgren S et al. Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut* 2005; 54: 960-5.
12. Hanauer S, Good LI, Goodman MW et al. Long-term use of mesalamine (Rowasa) suppositories in remission maintenance of ulcerative proctitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1749-54.
13. Marteau P, Crand J, Foucault M, Rambaud JC. Use of mesalazine slow release suppositories 1 g three times per week to maintain remission of ulcerative proctitis: a randomized double blind placebo controlled multicentre study. *Gut* 1998; 42: 195-9.
14. Marteau P, Florent C. Comparative, open, randomized trial of the efficacy and tolerance of slow-release 5-ASA suppositories once daily versus conventional 5-ASA suppositories twice daily in the treatment of active cryptogenic proctitis: French Pentasa Study Group. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 166-70.
15. Lichtenstein GR, Kamm MA, Boddu P, Gubergrits N, Lyne A, Butler T, et al. Effect of once- or twice-daily MMX mesalamine (SPD476) for the induction of remission of mild to moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 95-102.
16. Kamm MA, Sandborn WJ, Gassull M, Schreiber S, Jackowski L, Butler T, et al. Once-daily, high-concentration MMX mesalamine in active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007; 132: 66-75.
17. Sandborn WJ, Kamm MA, Lichtenstein GR, Lyne A, Butler T, Joseph RE. MMX Multi Matrix System mesalazine for the induction of remission in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis: a combined analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 205-15.
18. Kruis W, Kiudelis G, Racz I, Gorelov IA, Pokrotnieks J, Horynski M, et al. Once daily versus three times daily mesalazine granules in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomised, non-inferiority trial. *Gut* 2009; 58: 233-40.
19. Leifeld L, Pfutzer R, Morgenstern J, Gibson PR, Ma-

- rakhouski Y, Greinwald R, et al. Mesalazine granules are superior to Eudragit-L-coated mesalazine tablets for induction of remission in distal ulcerative colitis—a pooled analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 1115–22.
- 20.** Lichtenstein GR, Kamm MA, Sandborn WJ, Lyne A, Joseph RE. MMX mesalazine for the induction of remission of mild-to-moderately active ulcerative colitis: efficacy and tolerability in specific patient subpopulations. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 1094–102.
- 21.** Gisbert JP, González-Lama Y, Maté J. 5-Aminosalicylates and renal function in inflammatory bowel disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis*. 2007; 13: 62938
- 22.** Gisbert JP, Luna M, González-Lama Y et al. Effect of 5-aminosalicylates on renal function in patients with inflammatory bowel disease: 4-year follow up study. *Gastroenterol Hepatol*.2008; 31: 477–84
- 23.** Couve S, Seksik P, Elefant E, Jian R, Marteau P. Maladie inflammatoires de l'intestin et grossesse. *Gastroenterol Clin Biol* 2003; 27: 618–26.
- 24.** Mahadevan U, Kane S. American gastroenterological association institute technical review on the use of gastrointestinal medications in pregnancy. *Gastroenterology* 2006; 131: 283–311.
- 25.** Norgard B, Fonager K, Pedersen L, Jacobsen BA, Sorensene HT. Birth outcome in women exposed to 5-aminosalicylic acid during pregnancy: a Danish cohort study. *GUT* 2003; 52: 243–247.
- 26.** Choi PM, Zelig MP. Similarity of colorectal cancer in Crohn's disease and ulcerative colitis: implications for carcinogenesis and prevention. *Gut* 1994; 35:950–4.
- 27.** Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM ; Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100:1345–53.
- 28.** Van Staa TP, Card T, Logan RF, Leufkens HG. 5-aminosalicylate use and colorectal cancer risk in inflammatory bowel disease: a large epidemiological study. *Gut* 2005; 54: 1573–8.
- 29.** Eaden J, Abrams K, Ekobom A, Jackson E, Mayberry J. Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a case-control study.*Aliment Pharmacol Ther*.2000;14:145–53.
- 30.** Rubin DT, Losavio A, Yadron N, Huo D, Hanauer SB. Aminosalicylate therapy in the prevention of dysplasia and colorectal cancer in ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4: 1346–50.
- 31.** Travis SP, Stange EF, Lemann M, Oresland T, Bemelman WA, Chowers Y, Colombel JF, D'Haens G, Ghosh S, Marteau P, Kruis W, Mortensen NM, Penninckx F, Gassull M. European evidence based consensus on the management of ulcerative colitis: current management. *J Crohn Colitis* 2008; 2: 24–62.
- 32.** Sandborn WJ, Travis S, Moro L, Jones R, Gaultier T, Bagin R, Huang M, Yeung P, Ballard ED, 2nd. Once-daily budesonide MMX(R) extended-release tablets induce remission in patients with mild to moderate ulcerative colitis: results from the CORE I study. *Gastroenterology* 2012; 143: 1218–26
- 33.** Gustavsson A, Halfvarson J, Magnuson A, Sandberg-Gertzen H, Tyisk C, Jarnerot G. Long-term colectomy rate after intensive intravenous corticosteroid therapy for ulcerative colitis prior to the immunosuppressive treatment era. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2513–9.
- 34.** Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, Nolan DJ, Mortensen NM, Kettlewell MG, Jewell DP. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut* 1996; 38: 905–10.
- 35.** Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, D'Haens G, D'Hoore A, Mantzaris G, Novacek G, Oresland T, Reinisch W, Sans M, Stange E, Vermeire S, Travis S, Van Assche G. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 991–1030.
- 36.** Seow CH, Benchimol EI, Griffiths AM, Otley AR, Steinhart AH. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jul 16;(3):CD000296. doi: 10.1002/14651858.CD000296.pub3. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;6:CD000296. PMID: 18646064
- 37.** Lofberg R, Danielsson A, Suhr O, et al. Oral budesonide versus prednisolone in patients with active extensive and left-sided ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1996 ; 110 : 1713–8
- 38.** Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Chen DM, Pritchard ML, Sandborn WJ. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 621–30.
- 39.** Toruner M, Loftus EV, Jr., Harmsen WS, Zinsmeister AR, Orenstein R, Sandborn WJ, Colombel JF, Egan LJ. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008; 134: 929–36.
- 40.** Timmer A, McDonald JW, Tsoulis DJ, Macdonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 9:CD000478. doi:10.1002/14651858.CD000478.
- 41.** Lemann M, Beaugerie L, Bouhnik Y, Flourie B, Reimund JM, Seksik P, Marteau P. [Practical forms for the use of the main drugs in the treatment of ulcerative colitis]. *Gastroenterol Clin Biol* 2004; 28: 1039–48.
- 42.** Lowry PW et al. Measurement of thiopurine methyltransferase activity and azathioprine metabolites in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2001; 9: 665–670.
- 43.** Bouhnik Y et al. Long-term follow-up of patients with Crohn's disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Lancet* 1996; 347: 215–219.
- 44.** Kennedy NA, Kalla R, Warner B, Gambles CJ, Musy R. Thiopurine withdrawal during sustained clinical remission in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014; 40: 1313–23
- 45.** F Carbonnel, JF Colombel, J Filippi, K Katsanos, L Peyrin-Biroulet, M Allez, M Nachury, G Novacek, S Danese, V Abitbol, F Bossa, J Moreau, G Bommelaer, A Bourreille, JL Dupas, X Roblin, Y Bouhnik, W Reinisch, M A. Färkkilä, H Brix, P Seksik, G Malamut, B Coulbaly, O Dewit, E Louis, D Deplanque, PF. Michetti, H Sarter, D Laharie Methotrexate for Corticosteroid-De-

pendent Ulcerative Colitis: Results of a Placebo Randomized Controlled Trial *Gastroenterology* Vol 148, Issue 4, Supplement 1, S-140

46. Kozarek RA, Patterson DJ, Gelfand MD, Botoman VA, Ball TJ, Wilske KR. Methotrexate induces clinical and histologic remission in patients with refractory inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med.* 1989; 110: 353-6.

47. Lichtiger S et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994; 330: 1841-1845.

48. Seagrove AC, Alam MF, Alrubaiy L, Cheung WY, Clement C, Cohen D, Grey M, Hilton M, Hutchings H, Morgan J, Rapport F, Roberts SE, Russell D, Russell I, Thomas L, Thorne K, Watkins A, Williams JG. Randomised controlled trial. Comparison Of Infliximab and ciclosporin in Steroid Resistant Ulcerative Colitis: Trial design and protocol (CONSTRUCT). *BMJ Open* 2014; 4:e005091. doi:10.1136

49. Ogata H et al. A randomised dose finding study of tacrolimus (FK506) therapy in refractory ulcerative colitis. *Gut* 2006; 55: 1255-1262.

50. Colombel et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 1383-95.

51. Arnott ID, Watts D, Satsangi J. Azathioprine and anti-TNF alpha therapies in Crohn's disease: a review of pharmacology, clinical efficacy and safety. *Pharmacol Res* 2003; 47:1-10.

52. Colombel JF, Ferrari N, Debuysere H, et al. Genotypic analysis of thiopurine S-methyltransferase in patients with Crohn's disease and severe myelosuppression during azathioprine therapy. *Gastroenterology* 2000; 118: 1025-30.

53. Kandiel A, Lashner B. Cytomegalovirus colitis complicating inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(12):2857-65. PMID: 17026558

54. Seksik P, Cosnes J, Nion-Larmurier I. Incidence of benign upper respiratory tract infections, HSV and HPV cutaneous infections in inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009 May 15;29(10):1106-13. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.03973

55. Kandiel A et al. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2005; 54: 1121-1125.

56. Beaugerie L et al. Lympho proliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet* 2009; 374: 1617-25.

57. Dayharsh GA, Loftus Jr. EV, Sandborn WJ, et al. Epstein-Barr virus-positive lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Gastroenterology* 2002;122:72-7.

58. McGovern DP, Jewell DP. Risks and benefits of azathioprine therapy. *Gut* 2005; 54: 1055-9.

59. Aithal GP, Haugk B, Das S, Card T, Burt AD, Record CO. Monitoring methotrexate-induced hepatic fibrosis in patients with psoriasis: are serial liver biopsies justified? *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 391-9.

60. Whittle SL, Hughes RA. Folate supplementation and methotrexate treatment in rheumatoid arthritis: a review. *Rheumatology* 2004; 43: 267-71.

61. Alstead EM, Nelson-Piercy C. Inflammatory bowel disease in pregnancy. *Gut* 2003; 52: 159-61.

62. Pham CQ, Efros CB, Berardi RR. Cyclosporine for severe ulcerative colitis. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 96-101.

63. Danese S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L, Rutgeerts P, Reinisch W. Review article: the role of anti-TNF in the management of ulcerative colitis – past, present and future. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 855-66.

FMC

Quelles sont les indications d'un traitement par anti-TNF dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) en 2015 ?

M.A. Bigard.

Service d'Hépatogastroentérologie.
Hôpital Brabois - CHU Nancy, France.

Pourquoi prescrire un anti-TNF dans les MICI ?

Les anti-TNF constituent actuellement la classe thérapeutique majeure pour le traitement des MICI. Deux récentes méta-analyses ont porté sur l'efficacité des anti-TNF dans la maladie de Crohn et la recto-colite hémorragique (RCH). Pour la maladie de Crohn ^[1] 506 études ont été « screenées » et 10 études retenues ayant inclus 1771 patients en traitement d'induction et 1690 en maintien de la rémission sous anti-TNF ou placebo. Le risque relatif (RR) de succès d'induction de la rémission des anti-TNF par rapport au placebo est de 1,66 (IC 95% : 1,17-2,36), celui de l'induction de réponse est de 1,43 (IC 95% : 1,17-1,73), de maintien de la rémission de 1,78 (IC 95% : 1,51-2,09) et de maintien de la réponse de 1,68 (IC 95% : 1,46-1,93).

Pour la recto-colite hémorragique ^[2], 506 études ont été examinées et 7 retenues. Le RR d'induction de la rémission est de 2,45 (IC 95% : 1,72-3,47), d'induction de la réponse de 1,65 (IC 95% : 1,37-1,99), de maintien de la rémission de 2,00 (IC 95% : 1,52-2,62), et de maintien de la réponse de 1,76 (IC 95% : 1,46-2,14). Il n'existe pas d'essai comparant 2 anti-TNF entre eux. Il n'y a pas d'argument indirect convaincant pour montrer la supériorité de l'un par rapport à l'autre. Il a été estimé qu'un essai de comparaison entre infliximab et adalimumab nécessiterait plus de 3000 malades pour la maladie de Crohn ^[1] et environ 200 malades pour la RCH ^[2]. De même, il n'y a pas de preuve que le biosimilaire d'infliximab soit moins efficace ou moins bien toléré que la molécule princeps qui a d'ailleurs subi de multiples modifications dans son processus de fabrication depuis 15 ans.

Quelles sont les indications réglementairement validées ?

Du point de vue réglementaire, nous devons tenir compte en France, du libellé des autorisations de mise sur le marché (AMM), des conditions de prescription et de délivrance des médicaments et des modalités de prise en charge par la sécurité sociale. Les AMM pour les médicaments innovants (dont les biothérapies) passent obligatoirement par l'agence européenne du médicament (EMA). Nous disposons en Europe de 3 anti-TNF approuvés pour traiter les MICI. L'infliximab est disponible depuis 15 ans sous le nom de Rémicade® et depuis février 2015 sous forme d'un biosimilaire

(Inflectra® et Remsima®). L'adalimumab est commercialisé sous le nom d'Humira® et le golimumab est disponible sous le nom de Simponi®.

L'infliximab et l'adalimumab ont une AMM identique pour la **maladie de Crohn luminale** : Traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur, ou chez les patients pour lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré. Les 2 molécules ont également cette indication chez l'enfant et l'adolescent de 6 à 17 ans. Seul l'infliximab possède une AMM pour la maladie de Crohn fistulisée en raison d'études spécifiques : Traitement de la maladie de Crohn active fistulisée chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement conventionnel approprié et bien conduit (comprenant antibiotiques, drainage et thérapie immunosuppressive).

L'infliximab, l'adalimumab et le golimumab ont la même indication dans la RCH : Traitement de la recto-colite hémorragique active, modérée à sévère chez les patients adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine (6-MP) ou l'azathioprine (AZA), ou chez les patients pour lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué. L'infliximab possède une indication dans la RCH de l'enfant et de l'adolescent de 6 à 17 ans. Il faut noter que le golimumab n'a pas d'indication dans la maladie de Crohn en raison de l'absence d'études dans cette maladie et que le certolizumab autorisé aux USA et en Suisse dans la maladie de Crohn n'a pas obtenu d'indication en Europe.

Quelles sont les questions soulevées par le libellé de ces AMM dans les MICI ?

« En cas de maladie de Crohn modérée à sévère »

Une maladie de Crohn est considérée de gravité modérée à sévère lorsque le « Crohn's Disease Activity Index » (CDAI) est compris entre 220 et 450. On sait cependant que la moitié des patients considérés en rémission clinique (CDAI < 150) ont des ulcérations endoscopiques ^[3] et, dans cette définition, les facteurs pronostiques ne sont pas pris en compte. L'essai SONIC a bien montré que les anti-TNF n'ont pas d'effet supérieur au placebo en l'absence de lésions endoscopiques ^[4].

Le CDAI index clinico-biologique peut être élevé alors que l'endoscopie ne montre ni érosions ni ulcérations.

« En cas de RCH modérée à sévère »

Ceci correspond dans les essais pivotaux à des patients ayant un score total Mayo compris entre 6 et 12, avec un sous-score endoscopique ≥ 2 [5]. Cette définition ne prend pas en compte l'extension de la RCH et certains patients peuvent avoir une atteinte uniquement rectale, avec un retentissement fonctionnel mais sans gravité à terme alors que l'on sait que les pancolites ont un pronostic plus défavorable à long terme.

« En cas de maladie de Crohn ou de RCH chez les patients n'ayant pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur. »

Ceci place les anti-TNF en traitement de 2^{ème} ligne dans la maladie de Crohn, donnant la possibilité d'introduire rapidement ce traitement, par exemple après échec d'une corticothérapie conventionnelle ou par budésônide. Dans la RCH, il s'agit plutôt d'un traitement de 3^{ème} ligne, car en dehors des colites aiguës graves, le traitement de 1^{ère} intention est constitué par le 5-ASA alors que celui-ci est inefficace dans la maladie de Crohn. La dose et la durée du traitement corticoïde sont à prendre en considération et le résultat doit être apprécié après 2 à 4 semaines dans la maladie de Crohn, et après 1 à 2 semaines dans la RCH, à la posologie d'au moins 40 mg/j de prednisolone. Si un immunosuppresseur a été initié pour éviter la corticodépendance qui survient dans 70% des cas, la posologie utilisée doit être suffisante (2,5 mg/kg/j per os pour l'azathioprine, 25 mg/semaine par voie SC ou IM pour le méthotrexate), le résultat étant évalué après 3 à 6 mois.

L'intitulé de ces AMM est donc assez flou et soumis à d'importantes différences d'interprétation. Certains médecins jugeront qu'un malade atteint de RCH qui passe de 8 selles muco-hémorragiques par jour à 4 selles, souvent impérieuses, avec du sang 1 fois sur 2, a bien répondu tandis que d'autres médecins (et probablement le malade lui-même) penseront que la réponse n'est pas satisfaisante et que le retentissement de la maladie dans la vie quotidienne reste important. Les anti-TNF ont surtout permis de se fixer d'autres objectifs thérapeutiques et on a vu progressivement changer les critères d'évaluation principaux des grands essais multicentriques.

Outre la réponse ou la rémission clinique, il est devenu possible d'essayer d'obtenir une rémission profonde prolongée sans corticoïdes associant rémission clinique (capitale pour le patient), normalisation des biomarqueurs (PCR, calprotectine fécale) et cicatrisation endoscopique. La cicatrisation endoscopique est d'évaluation simple (une recto-sigmoïdoscopie avec utilisation du score endoscopique de Mayo est suffisante même en cas de pancolite) et sa recherche paraît logique dans la RCH, maladie de la muqueuse. Dans la maladie de Crohn, la situation est plus complexe, car il s'agit d'une

atteinte pan pariétale et la recherche de la cicatrisation muqueuse par endoscopie (plus complexe à mettre en œuvre dans la plupart des cas où il existe une atteinte iléo-colique droite) doit être complétée par des examens d'imagerie en coupe pour apprécier l'évolution de l'inflammation de la paroi intestinale. Le score de Lémann permet d'apprécier le degré des lésions digestives à un moment donné chez un individu [6] et de mesurer l'évolution au cours du temps [7].

Les buts recherchés par la cicatrisation des lésions dans les MICI sont l'obtention de taux de réponse et de rémission plus élevés et de taux de rechute plus bas, une moindre destruction de la paroi intestinale (aboutissant à des sténoses et des fistules dans la maladie de Crohn) entraînant une diminution du recours à l'hospitalisation et aux résections intestinales, et à long terme, une possible réduction du risque de cancer colo-rectal. Le but des traitements est donc de modifier l'histoire naturelle des MICI, sachant que celle-ci est faite d'une aggravation progressive des lésions dans la plupart des cas de maladie de Crohn, indépendamment des poussées symptomatiques. A l'instar de la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde qui vise à éviter la constitution de lésions articulaires irréversibles, il apparaît nécessaire de prescrire précocement des traitements capables de modifier l'évolution de la maladie pour éviter les destructions intestinales irréversibles [8].

La corticothérapie étant exclue de l'arsenal thérapeutique, pour atteindre ce but, beaucoup d'espoirs avaient été placés dans la prescription précoce d'azathioprine. Malheureusement deux essais récents [9-10] versus placebo testant cette stratégie dans la maladie de Crohn de diagnostic récent, n'ont pas montré d'effet favorable sur l'évolution de la maladie. Dans l'essai SONIC ayant comparé monothérapie par azathioprine ou infliximab et combothérapie avec association des 2 molécules, une rémission profonde était obtenue à 6 mois dans seulement 12,9% des cas sous azathioprine contre 25,6% avec l'infliximab seul et 52,3 % avec la combothérapie [4]. Les anti-TNF sont apparus à beaucoup comme la seule classe thérapeutique capable de modifier l'évolution des MICI, et les résultats des grands essais randomisés versus placebo allaient dans ce sens, avec une réduction des hospitalisations et des interventions chirurgicales, mais avec un recul de seulement 1 an voire au maximum 2 ans [11-12].

Dans l'essai step-up versus top-down [13] ayant comparé une immunosuppression précoce par infliximab et azathioprine à une stratégie progressive, avec un recul de 4 ans, bien qu'une diminution du nombre de poussées dans le groupe top-down ait été notée, il n'y a cependant pas eu de réduction des gestes chirurgicaux ou des hospitalisations par rapport à la stratégie traditionnelle [14]. On peut donc se poser la question de l'importance exacte de ces résultats et les données de registre en population ou celles des organismes payeurs ne semblent pas montrer de baisse du taux d'exérèse

intestinale après la mise à disposition des anti-TNF [15]. Il est donc indispensable de disposer d'études de stratégie comparant avec un suivi à long terme la combinaison précoce au traitement traditionnel progressif, et surtout de déterminer par des scores prédictifs le groupe de patients le plus à risque donc le plus susceptible de tirer bénéfice d'une stratégie « agressive ».

Quelles sont les recommandations de l'European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) ?

Pour la RCH, les dernières recommandations ont été publiées en 2012 [18]. Il est recommandé d'utiliser un anti-TNF en cas de maladie d'activité modérée réfractaire à la corticothérapie (avis 5H) ou à un traitement par thiopurines (avis 5I). La colectomie est également une option thérapeutique valable dans ces situations.

Pour la maladie de Crohn, les recommandations 2010 [19] ont été récemment actualisées, avec une nette tendance à proposer plus précocement le traitement par anti-TNF, notamment en cas d'atteinte étendue de l'intestin grêle. Un anti-TNF peut être utilisé en cas de maladie de Crohn iléo-caecale, moyennement active chez des patients réfractaires ou intolérants aux corticoïdes, ou en cas de rechute après corticothérapie initiale d'une maladie iléo-caecale active et sévère. Il existe également une indication en première ligne dans les fistules péri-anales complexes après drainage chirurgical. Les anti-TNF devraient être initiés au début de la maladie chez les patients atteints d'une maladie très active et présentant des critères de mauvais pronostic, cependant cette notion est absente des indications de l'AMM car n'ayant pas fait l'objet d'études spécifiques. Les critères généralement reconnus de mauvais pronostic sont la localisation iléale, l'atteinte digestive haute, la présentation compliquée (sténosante ou perforante), le jeune âge au diagnostic et la localisation péri-anales pour la maladie de Crohn, la colite étendue et le jeune âge au diagnostic pour la RCH. Les lésions endoscopiques sévères doivent également être prises en compte.

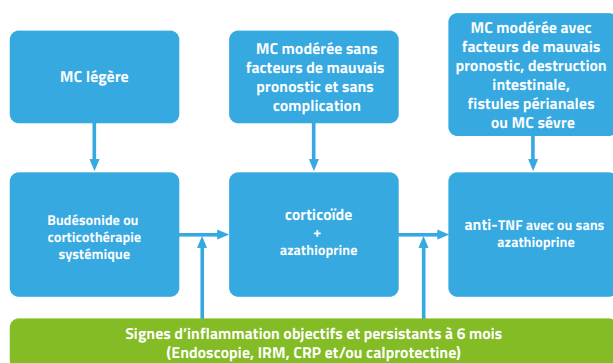


Figure 1. Proposition d'algorithme de traitement dans la maladie de Crohn (MC) d'après L Peyrin-Biroulet et al [16]

Prendre en compte les manifestations extra-intestinales de la MICI

RCH et maladie de Crohn ne sont pas seulement des maladies intestinales ; on connaît bien les fréquentes atteintes rhumatologiques, cutanéomuqueuses et ophtalmologiques. Ces atteintes sont souvent handicapantes pour les mâles et peuvent être graves comme certaines localisations du pyoderma gangrenosum. Dans une série de 36 malades traités par infliximab ou adalimumab pour un pyoderma gangrenosum compliquant une MICI, le taux de réponse a été de 92% [20].

Dans l'essai CARE ayant inclus 945 patients avec une maladie de Crohn active traitée par adalimumab, la disparition d'au moins une manifestation extra-intestinale était notée dans 79% des cas et la disparition complète de l'ensemble de ces manifestations extra-intestinales dans un cas sur deux [21].

Synthèse et points forts

Des algorithmes de traitement ont été proposés dans la maladie de Crohn (Figure 1) d'après [16] et dans la RCH (Figure 2) d'après [17].

En conclusion

Au cours des MICI, les anti-TNF doivent être prescrits en cas d'échec (persistance de signes objectifs d'inflammation) des corticoïdes et/ou des immunosuppresseurs, la règle étant une escalade thérapeutique rapide avant la constitution de lésions irréversibles. Les anti-TNF doivent être débutés en première ligne en cas de critères de mauvais pronostic, de destruction de la paroi intestinale, de fistule ano-périnéale et/ou de forme sévère de la maladie de Crohn ; la place du traitement précoce par l'azathioprine restant limitée aux formes modérées, non compliquées. Les anti-TNF sont le traitement de première ligne de la RCH cortico-résistante et sont de plus en plus utilisés en cas de cortico-dépendance. Les manifestations extra-intestinales comme le pyoderma gangrenosum sont une bonne indication d'emploi des anti-TNF.

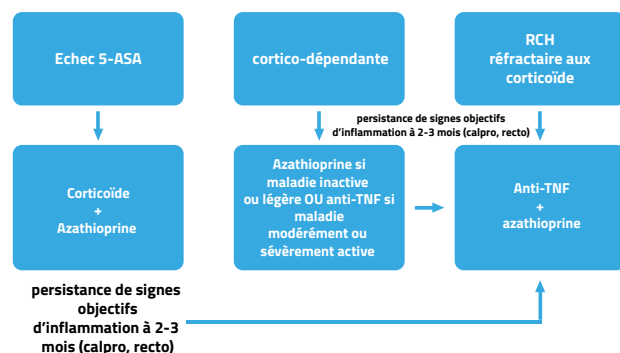


Figure 2. Proposition d'algorithme de traitement dans la RCH d'après S Danese et al [17]

Références

1. Stidham RW, Lee TC, Higgins PD et al. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-TNF agents for the treatment of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014; 39 (12): 1349-62
2. Stidham RW, Lee TC, Higgins PD et al. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-tumour necrosis factor-alpha agents for the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014; 39 (7): 660-671
3. Peyrin-Biroulet L, Reinisch W, Colombel JF et al. Clinical disease activity, C-reactive protein normalisation and mucosal healing in Crohn's disease in the SONIC trial. *Gut* 2014 ; 63(1):88-95
4. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2010 ; 362 (15) : 1383-95
5. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med.* 1987; 317 (26): 1625-9.
6. Pariente B, Mary JY, Danese S et al. Development of the Lémann index to assess digestive tract damage in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2015 Jan;148(1):52-63
7. Gilletta C, Lewin M, Bourrier A et al. Changes in the Lemann Index values during the First Years of Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015 Mar 9. pii: S1542-3565(15)00246-3. doi: 10.1016/j.cgh.2015.02.041. [Epub ahead of print]
8. Allen PB, Peyrin-Biroulet L. Moving towards disease modification in inflammatory bowel disease therapy. *Curr Opin Gastroenterol.* 2013 Jul;29(4):397-404
9. Panes J, Lopez-Sanroman A, Garcia-Sanchez V et al. Early azathioprine therapy is no more effective than placebo for newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2013 Oct;145(4):766-74
10. Cosnes J, Bourrier A, Laharie D et al. Early administration of azathioprine vs conventional management of Crohn's Disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology.* 2013 Oct;145(4):758-65
11. Lopez A, Ford AC, Colombel JF et al. Efficacy of tumour necrosis factor antagonists on remission, colectomy and hospitalisations in ulcerative colitis: Meta-analysis of placebo-controlled trials. *Dig Liver Dis.* 2015 Jan 22. pii: S1590-8658(15)00171-1.
12. Mandel MD, Miheller P, Müllner K et al. Have biologics changed the natural history of Crohn's disease? *Dig Dis.* 2014; 32(4):351-9.
13. D'Haens G, Baert F, van Assche G et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet.* 2008 Feb 23;371(9613):660-7.
14. Hoekman D, Stibbe J, Baert F et al. Long-term outcomes of top-down versus step-up treatment in newly diagnosed Crohn's disease: Final data. 10th Congress of ECCO. Barcelona February 18-21, 2015 DOP056
15. Stallmach A, Dennler U, Marschall U et al. Patient-relevant endpoints in inflammatory bowel diseases-Have changes occurred in Germany over the past twelve years? 10th Congress of ECCO. Barcelona February 18-21, 2015 (OP013)
16. Peyrin-Biroulet L, Ferrante M, Magro F et al. Impact of mucosal healing on the course of inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis.* 2011;5:477-83
17. Danese S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L et al. The role of anti-TNF in the management of ulcerative colitis: past, present and future. *Aliment Ther Pharmacol* 2013; 37: 855-66
18. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management. *J Crohn's Colitis* 2012;6:991-1030
19. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohn's Colitis* 2010; 4: 26-82
20. Agarwal A, Andrews JM. Systematic review: IBD-associated pyoderma gangrenosum in the biologic era, the response to therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 Sep;38(6):563-72
21. Löfberg R, Louis EV, Reinisch W et al. Adalimumab produces clinical remission and reduces extraintestinal manifestations in Crohn's disease: results from CARE. *Inflamm Bowel Dis.* 2012 Jan;18(1):1-9.

FMC

Utilisation pratique des anti-TNF

L. Gamar

Service de Gastroentérologie CHU Mustapha.

E-mail gamarleila@yahoo.fr

Résumé

L'avènement des biothérapies représente un progrès réel dans la prise en charge des patients souffrant de MICI. Ces anticorps anti-TNF ont l'avantage d'être rapidement efficaces. Actuellement, nous disposons en Algérie de deux anticorps monoclonaux ciblant le Tumor Necrosis Factor alpha (TNF) : l'Infliximab (IFX) et l'Adalimumab (ADA). Bien que ces molécules soient récentes, leur prescription s'est rapidement répandue. Cependant, certains facteurs paraissent limiter l'usage des anti-TNF au cours des MICI : leur prix, la durée du traitement qui demeure inconnue, mais surtout les effets indésirables potentiels qui sont redoutés par les malades et, parfois même, par leur gastroentérologue. Pour toutes ces raisons, les patients traités par anti-TNF ont fait l'objet d'une surveillance étroite, et nous disposons d'un recul de plus de 10 ans.

Nous devons apprendre à mieux les utiliser pour atteindre un meilleur contrôle de la maladie, tout en limitant les risques liés au traitement. Dans cette mise au point, les différentes situations de l'utilisation pratique des anti-TNF dans les MICI sont abordées : le bilan pré-thérapeutique, le suivi, la surveillance pendant le traitement, les modalités d'administration: mono ou combothérapie, la posologie et voie d'administration, la durée du traitement, la stratégie en cas de perte de réponse et la gestion des situations particulières telles que la grossesse et l'allaitement.

Mots clés : *maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI), Anti Tumor Necrosis Factor alpha (anti-TNFa), Infliximab (Remicade®), Adalimumab (Humira®), effets secondaires et surveillance, Anticorps anti TNF (AAT)*

Abstract

The advent of biotherapies represents an effective progress in the management of patients suffering from IBD. The main advantage of these anti-TNF antibodies is their quick efficiency. At the present time, two monoclonal antibodies, targeting Tumor Necrosis Factor alpha (TNF) : Infliximab (IFX) and Adalimumab (ADA), are available in Algeria. Despite the fact that these molecules are recent, they are widely prescribed. Meanwhile, several factors appear to prevent from a wider prescription of anti-TNF in IBD: the price, the unknown treatment duration and above all, the potential side effects dreaded by

both the patient and the gastroenterologist; that's why patients treated by anti-TNF have been closely monitored and we have a set-back of more than a decade. We have to learn how to use them to get a better control of the disease, while limiting the risks of treatment. Through this paper, different situations of the practical use of anti-TNF in IBD are described: pretherapeutic records, monitoring and supervision during treatment, administration modalities: mono or combo therapy, usual dosage forms, treatment duration, strategy in case of losing response and handling of special situations such as pregnancy and breast-feeding.

Key words : *Inflammatory Bowel Disease (IBD), Anti Tumor Necrosis Factor alpha (anti-TNFa), Infliximab (Remicade®), Adalimumab (Humira®), side effects, monitoring, anti TNF antibodies (AAT).*

Risques liés à l'utilisation des agents anti-TNF

Tous les anti-TNF exposent à des complications similaires. Ils augmentent le risque de développer une infection, particulièrement à des pathogènes intracellulaires tels que la tuberculose. La mortalité sous anti-TNF dans les essais thérapeutiques et dans des études de cohorte varie de 0,4 à 1,3 % [1,2]. Les données du registre « TREAT » montrent un taux de mortalité similaire chez les patients traités par Infliximab et ceux ayant reçu d'autres traitements [3]. Dans cette étude, seule la corticothérapie était associée à une augmentation du risque de mortalité.

1. Risque infectieux

Le risque infectieux lié à l'utilisation des anti-TNF est de mieux en mieux connu, estimé à environ 5 % pour les infections sévères. Dans le registre « TREAT », l'incidence des infections sévères est plus élevée dans la période de trois mois suivant une perfusion (1,29 % versus 0,68 % ; RR= 1,9 ; IC 95 % : [1,34- 2,70] ; P < 0,001) [3]. Dans une revue Cochrane ayant récemment repris tous les essais menés avec les traitements biologiques, la fréquence des infections, quelle que soit la biothérapie, était identique à celle rapportée sous placebo [4]. Si les infections ne sont pas plus fréquentes avec les anti-TNF, elles peuvent être plus sévères. Selon la nature de l'agent infectieux, on distingue les infections banales et les infections opportunistes.

- Infection banale chez un malade immunodéprimé

Lorsque l'on évalue le risque infectieux sous anti-TNF, la méta-analyse compilant les 21 premiers essais randomisés et contrôlés dans les MICI n'identifie pas plus d'infections sous traitement que sous placebo (2,09 % et 2,13 %, respectivement) ^[5]. Il existe un risque clairement identifié de tuberculose pour les patients recevant un anti-TNF ^[6], et ce risque doit donc être bien connu de tous les prescripteurs d'agents anti-TNF ; ces prescripteurs doivent également interroger leurs patients sur leurs antécédents éventuels de tuberculose ou de contact avec des sujets tuberculeux. Les recommandations pratiques pour chaque pays sont décrites dans le chapitre bilan pré-thérapeutique. Ces précautions ont permis de faire chuter l'incidence de la tuberculose sous anti-TNF. Cependant, des cas de tuberculose surviennent malgré ces précautions, d'où l'intérêt d'une surveillance étroite.

- Infections opportunistes

Elles sont également décrites sous anti-TNF ^[7,8]. Ce risque d'infections opportunistes augmente particulièrement chez les patients recevant une combothérapie ^[9]. Ces infections opportunistes doivent être envisagées et recherchées devant l'apparition d'une fièvre, en particulier si elle est prolongée ou associée à des manifestations atypiques ou extra-intestinales (pulmonaires, neuroméningées, septiques). La liste des infections opportunistes pouvant survenir sous anti-TNF (histoplasmoses, pneumocytose, légionellose, listériose, nocardiose, mucormycose, coccidiomycose, leishmaniose) ne peut être exhaustive ^[8,10]. Dans l'ensemble, les malades recevant un anti-TNF ne contractent pas plus d'infections que ceux qui n'en reçoivent pas, mais lorsque cela arrive, l'infection peut être plus grave, particulièrement chez les patients âgés. En effet, un âge supérieur à 65 ans est un facteur de risque indépendant d'infection sévère et de décès sous anti-TNF ^[11]. En pratique, et comme le recommande l'ECCO, une infection non contrôlée est une contre-indication absolue à l'administration d'un anti-TNF ^[12]. En corolaire, toute suspicion d'infection bactérienne chez un malade sous anti-TNF justifie un avis médical rapide et la suspension du traitement.

2. Réaction au traitement

Deux facteurs jouent un rôle prépondérant dans la survenue de réactions induites par les anticorps monoclonaux anti-TNF. Le premier est la voie d'administration qui est intraveineuse pour l'Infliximab et sous-cutanée pour l'Adalimumab. Le second facteur est l'immunogénicité, liée en grande partie au degré d'humanisation de l'anticorps (l'Infliximab est un anticorps chimérique humanisé à 75 % et l'Adalimumab est humanisé à 100 %). Il convient donc de distinguer les réactions induites selon l'anti-TNF administré

- Réaction à l'Infliximab

Il existe deux types de réactions à l'Infliximab selon leur délai de survenue par rapport à la perfusion : les réactions immédiates survenant pendant ou au décours

de la perfusion et les réactions retardées qui, arbitrairement, apparaissent au moins 24 à 48 heures plus tard. Les réactions d'hypersensibilité immédiate surviennent habituellement dès les premières minutes de perfusion. La survenue d'une réaction d'hypersensibilité immédiate conduit à l'interruption du traitement dans 16 % des cas ^[13]. La prise concomitante d'un immunosuppresseur et l'administration régulière d'Infliximab réduisent ce risque de réaction aiguë. A l'inverse, le traitement épisodique et la reprise de l'Infliximab après une pause de plus de 50 semaines sont des facteurs de risque de réaction d'intolérance ^[14]. Les réactions d'hypersensibilité retardées surviennent dans un délai de 1 à 14 jours après la perfusion. Les symptômes sont ceux d'une maladie sérique et associent fièvre, arthralgies, myalgies et parfois un rash. Dans la série de Louvain, elles ont été observées chez 7 % des malades, plus souvent chez des femmes et lorsque l'Infliximab était perfusé à la demande ^[15].

- Réaction à l'Adalimumab

Des réactions locales au point d'injection sont observées chez 5 % des malades traités par Adalimumab ^[16]. Il s'agit le plus souvent d'une douleur au site de l'injection et parfois d'une rougeur. Ces manifestations sont de courte durée et ne nécessitent pas l'interruption du traitement. Les réactions allergiques systémiques à l'Adalimumab semblent exceptionnelles et aucun cas grave n'a été signalé à ce jour.

3. Risque de néoplasie

La prévalence globale des néoplasies chez les patients ayant une MC traitée par Infliximab semble comparable à celle des patients n'en ayant pas reçu ^[17]. Cependant, une méta-analyse sur les risques liés aux anti-TNF, à partir de neuf essais thérapeutiques réalisés dans la polyarthrite rhumatoïde, a mis en évidence un risque augmenté de néoplasie (OR 3,29 ; IC 95 % : [1,09 - 9,08]) ^[18]. Le risque de développer un lymphome chez les patients atteints de MICI traités par Infliximab semble faible mais réel. Il faut rappeler la description récente de 12 cas de lymphomes T hépatospléniques chez de jeunes patients sous Infliximab et Azathioprine alors qu'ils sont exceptionnels chez des sujets non immunodéprimés ^[19,20]. Ces cas, le plus souvent fatals, nous interpellent sur l'association systématique d'un immunosuppresseur à l'Infliximab.

4. Autres manifestations imputables aux anti-TNF

Bien que les patients sous infliximab développent fréquemment des anticorps antinucléaires, les cas de lupus induit sont rares ^[21]. L'apparition d'anticorps antinucléaires est moins fréquente sous Adalimumab. Des cas de rhumatismes paradoxaux ont été récemment décrits sous anti-TNF, à l'inverse des rhumatismes inflammatoires associés aux MICI qui répondent favorablement aux anti-TNF ; il s'agit de manifestations qui apparaissent sous traitement. Diverses manifestations cutanées sont décrites depuis quelques années chez des patients traités par anti-TNF. Il faut toujours

envisager la possibilité d'une infection cutanée. Il peut également s'agir de manifestations inflammatoires psoriasiformes, eczématiformes ou de lichen. Ces manifestations s'améliorent à l'arrêt de l'anti-TNF, mais peuvent réapparaître avec d'autres agents anti-TNF [22,23]. Une concertation avec le dermatologue est nécessaire. Des cas d'insuffisance cardiaque, bien que rares, ont été décrits chez de jeunes patients traités par anti-TNF [24].

Bilan pré-thérapeutique

Quelles mesures prendre avant de débiter un traitement anti-TNF ?

Outre les examens qui permettront de s'assurer de la pertinence de l'indication du traitement par un anti-TNF, certaines mesures doivent être systématiquement prises avant de débiter le traitement. Pour la pratique, une « checklist » est disponible sur les sites de la SNFGE : <http://www.snfge.asso.fr> et du GETAID : <http://www.getaid.org> (Tableau 1).

1. Éliminer une infection aiguë non contrôlée (contre-indication absolue)

Il peut tout d'abord s'agir d'une suppuration intra-abdominale ou ano-périnéale en rapport avec la MC. Un examen clinique orienté et une imagerie de coupe permettront de lever cette hypothèse. Ensuite, toute infection bactérienne évolutive doit être dépistée par un

examen clinique complet : un hémogramme, un dosage de la CRP voire un ECBU, et traitée avant de débiter le traitement anti-TNF.

2. Éliminer une infection chronique à risque de réactivation grave (contre-indication absolue)

Une infection chronique latente peut être réactivée à la faveur d'un traitement par anti-TNF. A l'extrême, il peut s'agir d'une infection mortelle, comme cela a été décrit avec la tuberculose ou l'hépatite virale B [25,26]. Le dépistage de la tuberculose est indispensable avant d'instaurer un traitement anti-TNF. Il repose sur :

- Un interrogatoire à la recherche d'un contage tuberculeux (antécédent de tuberculose active ou latente chez le patient et dans son entourage proche);
- Un test antituberculeux spécifique: intradermoréaction (IDR) à la tuberculine considérée comme positive si l'induration est > 5 mm, ou test sérique basé sur le relargage d'interféron par les lymphocytes T au contact d'antigènes mycobactériens (Quantiferon TB Gold® ou T-SPOTTB®) ;
- Une radiographie pulmonaire;
- Une TDM thoracique s'il existe un doute.

En cas de tuberculose active, l'anti-TNF ne pourra être débuté qu'à la guérison ou après un délai minimum de deux mois de traitement antituberculeux.

En cas de tuberculose latente, un traitement antituberculeux sera également nécessaire et l'anti-TNF pourra

Les mesures indispensables			
pathologie	Données cliniques	Examens complémentaires	Conduite a tenir concernant les anti-TNF
Infection évolutive	Fièvre, signes d'appel	NFS, CRP et autres bilans selon le contexte	Contre-indication temporaire jusqu'à guérison de l'infection
abcès abdominal	Rechercher des signes cliniques de l'abcès	Imagerie si suspicion	Contre-indication temporaire jusqu'à guérison de l'abcès
Abcès périnéal	Rechercher des signes cliniques de l'abcès	Imagerie si suspicion	Contre-indication temporaire jusqu'à guérison de l'abcès
Tuberculose	Rechercher un antécédent de tuberculose latente ou active chez le patient ou son entourage proche et un séjour en zone d'endémie Préciser si la vaccination BCG est réalisée Si oui préciser la date	IDR a la tuberculine (tubertest) Un test de production d'interféron (quantiféron ou elispat) peut être réalisé si disponible il peut : 1-détecter une tuberculose latente négative et 2-éviter un traitement chez un sujet vacciné par le BCG ayant un IDR positive Radiographie pulmonaire de face, si besoin TDM thoracique et avis pneumologique	Contre-indication temporaire : - si tuberculose latente, le traitement est possible après au moins 03 semaines de traitement anti-tuberculeux -si tuberculose active après guérison et au moins 02 mois de traitement anti-tuberculeux

Tableau 1. Liste des explorations à effectuer avant de débiter un traitement anti-TNF au cours d'une MICI (In: SNFGE : <http://www.snfge.asso.fr> et du GETAID : <http://www.getaid.org>)

être administré trois semaines plus tard (selon les recommandations AFSSAPS). Chez nous, des recommandations nationales ont été établies par les pneumologues avec qui nous travaillons en étroite collaboration avant chaque mise en route des anti-TNF.

Après un bilan exhaustif, on réalise une IDR à la tuberculine, un dosage du quantiféron, une radiographie du thorax, voire une TDM thoracique. En fonction des résultats, le malade est confié au pneumologue pour décision thérapeutique et suivi pendant les premiers mois du traitement par Isoniazide ou RHZ/RH, ou abstention selon les résultats du bilan. La concertation avec un pneumologue est obligatoire.

La réactivation virale de l'infection à virus B (HBV) est également une infection chronique, à dépister systématiquement avant la mise en route des anti-TNF [27].

Une sérologie B complète, incluant l'antigène HBs, les anticorps anti-Hbs et anti-HBc ainsi que l'ADN viral en cas de positivité de l'antigène HBs, est alors requise.

Chez un malade non immunisé, la vaccination est recommandée. En cas d'antigène HBs positif, un traitement préemptif par analogues nucléosidiques doit être débuté au moins deux semaines avant l'anti-TNF afin d'éviter une réactivation grave, voire mortelle [28].

3. Éliminer une affection chronique à risque d'aggravation sous anti-TNF

Un traitement anti-TNF est susceptible de décompenser plusieurs affections chroniques qui doivent être préalablement recherchées :

Les contre-indications absolues d'après le consensus de l'AGA [29] sont :

- Réaction d'hypersensibilité sévère (remplacer par un autre anti TNF) ;
- Infection VIH ;
- Maladie démyélinisante ;
- Insuffisance cardiaque ;
- Cancer (une tumeur solide dans les cinq dernières années constitue une contre-indication aux anti-TNF, à l'exception des carcinomes basocellulaires et des cancers in situ du col utérin).

Quand il existe une indication majeure aux anti-TNF, une discussion au cas par cas avec le médecin spécialiste correspondant et le patient est indispensable.

4. Autres précautions

Les affections suivantes ne constituent pas une contre-indication aux anti-TNF, si bien que leur dépistage à l'occasion du bilan pré-thérapeutique est optionnel, et n'est recommandé que dans certaines conditions [28].

- Infection à CMV (contre-indication temporaire en cas de localisation viscérale notamment colique) ;
- Infection à EBV et à HSV ;
- Infection à VZV (sérologie conseillée en l'absence d'antécédent connu) ;
- Infection à HPV (examen gynécologique et frottis cervical) ;
- Pneumocystose pulmonaire (chémo-prévention

conseillée chez les malades recevant trois immuno-modulateurs simultanément) ;

Une vérification ainsi qu'une mise à jour des vaccinations avant de débiter l'anti-TNF est nécessaire.

Les vaccins recommandés sont : hépatite B, pneumocoque, grippe saisonnière.

Les vaccins proposés sont : HPV (chez la femme jeune). Les vaccins vivants (ROR, varicelle, fièvre jaune notamment) sont possibles trois semaines avant le début du traitement sous certaines conditions. Ils sont contre-indiqués au cours du traitement.

Des sérologies des virus du groupe herpès (VZV, CMV) sont également prescrites par certaines équipes ; des cas de réactivation virale sous immunosuppresseurs ont été rapportés. Une vaccination contre la varicelle, qui doit être effectuée à distance de la mise en route du traitement anti-TNF, est également de plus en plus souvent réalisée.

La recherche d'un foyer infectieux (urinaire par bandelette urinaire, ORL, dentaire, cutané) est conseillée avant de débiter un traitement anti-TNF.

Une consultation de gynécologie avec frottis cervico-vaginal (augmentation du risque de cancer du col utérin par réactivation du virus HPV probablement)

Une consultation en dermatologie à la recherche de lésions cutanées à potentiel néoplasique est également recommandée avant la mise sous anti-TNF.

Un test de grossesse chez les femmes en âge de procréer est demandé.

Suivi d'un patient traité par anti-TNF

Là encore, il n'existe pas de consensus international concernant la surveillance à effectuer chez un sujet traité par anti-TNF. Elle repose principalement sur l'interrogatoire, l'examen clinique et la NFS voire le bilan hépatique (avis d'expert).

Un suivi gynécologique annuel avec frottis cervico-vaginal et un suivi dermatologique annuel (surtout en présence d'antécédents de naevi) est proposé par certaines équipes. Le dosage de la protéine C-réactive peut être utile pour confirmer l'efficacité clinique des anti-TNF au cours de la MC (moins d'intérêt au cours de la rectocolite hémorragique). Concernant les interventions chirurgicales, le traitement peut parfois être suspendu avant et après le geste en tenant compte de la demi-vie de chaque agent (avis d'expert). Toutefois, il faut rappeler que les anti-TNF ne semblent pas augmenter significativement le risque de complications post-opératoires.

Concernant le rythme des visites de surveillance, il est conseillé de revoir le malade 15 jours puis un mois après le début du traitement anti-TNF, puis tous les mois pendant 3 mois, puis tous les 3 mois au long cours (avis d'expert). Cette surveillance sera d'autant plus importante avec les anti-TNF administrés par voie sous-cutanée, comme c'est le cas avec l'Adalimumab. Pour l'Infliximab, les perfusions intraveineuses en milieu hospitalier toutes les huit semaines permettent de revoir régulièrement le malade et de faire le point sur l'efficacité et la tolérance de la molécule.

Association à un traitement immunosuppresseur

En 2015, les objectifs thérapeutiques des MICI sont devenus plus ambitieux et visent à modifier l'histoire naturelle de ces maladies. Dans le but d'augmenter la réponse clinique sans corticoïde et de cicatriser les lésions endoscopiques, la combothérapie est la stratégie la plus efficace [30]. Il existe cependant de nombreuses situations dans lesquelles la place de la combothérapie reste à préciser. Une meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans la pharmacocinétique des anti-TNF semble nécessaire [31,32], mais devra être associée à des données cliniques convaincantes. En cas de traitement par Infliximab, il existe actuellement de nombreuses preuves pour l'associer à un immunosuppresseur quelle que soit la situation clinique, pour en augmenter l'efficacité et prolonger la réponse.

L'essai SONIC pour la maladie de Crohn a récemment démontré l'intérêt d'une combothérapie [30], de même que pour la RCH dans l'étude SUCCESS. Dans une série bicentrique française rétrospective, la combothérapie augmentait de 2,6 fois la probabilité d'observer une fermeture des fistules ano-périnéales [33,34]. Une méta-analyse récente, à partir des données individuelles des essais randomisés, a évalué l'impact de la poursuite d'un traitement immunosuppresseur concomitant sur l'efficacité et la tolérance des anti-TNF dans la maladie de Crohn (MC). Les patients traités par Infliximab en association à un immunosuppresseur étaient significativement plus souvent en rémission à 6 mois (OR = 1,79 ; IC 95 % [1,06-3,01]) [35].

Le traitement immunosuppresseur de choix reste les thiopurines. En cas d'intolérance ou d'effets secondaires, le Méthotrexate aurait un intérêt pour limiter la formation d'anticorps anti TNF (AAT) et limiter la perte de réponse au long cours. Concernant l'Adalimumab, il n'y a pas d'essai randomisé de type SONIC et il n'existe pas de preuve de l'efficacité de la combothérapie en terme d'augmentation de réponse clinique en dehors d'une étude rétrospective limitant principalement l'intérêt de la combothérapie au premier semestre de traitement par Adalimumab [36], mais de nombreux arguments soulignent son intérêt dans le maintien de la réponse au long cours. En cas d'utilisation d'Adalimumab en première ligne, chez un patient naïf d'immunosuppresseur, il ne semble pas permis aujourd'hui de recourir systématiquement à une combothérapie.

Cependant, en cas de seconde ligne thérapeutique, où les choix thérapeutiques ultérieurs seront plus limités, il est nécessaire de mettre toutes les chances de son côté pour éviter une perte de réponse au cours du temps. Dans la situation d'introduction de l'Adalimumab en cas d'échec des immunosuppresseurs, ceux-ci peuvent être poursuivis pendant quelques temps pour limiter la formation des AAT. Le choix d'un traitement est toujours la résultante d'une balance entre les risques et les bénéfices. Le risque infectieux est similaire en cas de mono ou de combothérapie, et ne pèse que peu dans la balance.

Le risque de lymphome préoccupe beaucoup les patients. Cependant, ce risque est essentiellement dû aux thiopurines et survient après 2 à 3 ans de traitement par Azathioprine, période qui semble correspondre à la durée optimale de la combothérapie en terme de pharmacodynamique et de pharmacocinétique. Ainsi, une durée de 2 à 3 ans de combothérapie présente le meilleur rapport bénéfice/risque. Chez le garçon jeune, en cas de crainte vis-à-vis du lymphome T hépatosplénique (qui survient préférentiellement après 4 ans de combothérapie), un traitement par Méthotrexate est une alternative thérapeutique. Chez nous, devant la disponibilité irrégulière des anti-TNF, et la difficulté d'assurer un traitement continu pour nos patients, il est souhaitable de proposer d'emblée une combothérapie pour les 2 anti-TNF: 6 mois pour Adalimumab et 2 ans pour Infliximab. Cette option permet d'éviter les réactions d'immunisations rapportées au cours des traitements irréguliers et le maintien de la rémission clinique avec les immunosuppresseurs.

Posologie, voie d'administration et rythme des injections

1. Infliximab (Remicade)

Le traitement débute par une perfusion par voie intraveineuse à la dose de 5 mg/kg. Le traitement d'induction nécessite trois injections à S0, S2 et S6. Ensuite, en traitement d'entretien, une dose de 5 mg/kg sera répétée toutes les huit semaines. Il a été démontré qu'une injection d'hydrocortisone 200 mg par voie intraveineuse 30 minutes avant le début du Remicade diminue le risque de formation d'anticorps anti-Infliximab chez les patients recevant un traitement à la demande [37]. Toutefois, l'intérêt de cette prémédication par hydrocortisone est discutable chez les patients recevant un traitement d'entretien systématique. La survenue de réaction d'hypersensibilité immédiate nécessite l'arrêt de la perfusion, et l'utilisation d'antihistaminiques. Les réactions sévères peuvent justifier l'utilisation de corticoïdes. En cas de réaction modérée et une fois les symptômes disparus, il est possible de reprendre la perfusion en diminuant fortement le débit. La survenue d'une réaction sévère peut faire discuter un arrêt définitif de l'Infliximab.

2. Adalimumab (Humira)

Le schéma d'induction mentionné par l'AMM est une première injection de 160 mg à S0 par voie sous-cutanée, suivie d'une deuxième injection à 80 mg à S2 deux semaines plus tard. L'association aux corticoïdes pendant l'induction est recommandée. Le traitement d'entretien consiste en une injection de 40 mg toutes les deux semaines. En cas de perte de réponse ou d'efficacité insuffisante, on réalise une injection de 40 mg toutes les semaines.

Choix de l'agent anti-TNF : lequel en premier ?

Les anti-TNF ont-ils tous la même efficacité ? Après 6 mois de traitement, le taux de rémission clinique (défini par un score de Best < 150) est de 20 à 30 % pour l'In-

fliximab et l'Adalimumab. Ces deux molécules semblent donc avoir une efficacité assez proche pour le maintien d'une rémission clinique. Cependant, une comparaison directe entre ces molécules reste impossible en raison notamment du pourcentage de patients sous immunosuppresseurs, de l'exposition au préalable ou non aux anti-TNF, ou encore de la définition de la réponse clinique qui varient selon les études.

Les anti-TNF ont-ils tous le même pouvoir immunogène ?

L'Infliximab est un anticorps monoclonal chimérique (75 % humain et 25 % murin), pour lequel un risque d'immunisation a été clairement mis en évidence, avec des anticorps anti-infliximab se développant chez 7 à 10% des malades.

L'Adalimumab étant un anticorps totalement humain et le certolizumab étant humanisé, ces molécules sont théoriquement moins immunogènes. Les essais cliniques ont toutefois démontré que des anticorps anti-adalimumab (3%) et anti-certolizumab (7%)^[38,39] pouvaient apparaître chez les sujets atteints de la maladie de Crohn. Les méthodes de dosage de ces anticorps et leur seuil de détection varient d'un laboratoire et d'un anti-TNF à l'autre. Il faut simplement retenir que « tous les anti-TNF sont immunogènes ».

Dans les essais cliniques, le risque d'effets secondaires sévères est, quant à lui, identique quel que soit l'anti-TNF considéré, puisqu'il s'agit généralement d'effets liés à la classe du médicament. D'autres paramètres tels

que la voie d'administration (intraveineuse pour l'Infliximab versus sous-cutanée pour l'Adalimumab), et aussi le coût de chaque molécule devront être pris en compte à l'avenir dans le choix de l'anti-TNF. Actuellement, aucune donnée de la littérature ne permet de préconiser l'Infliximab plutôt que l'Adalimumab (et inversement).

Stratégie en cas de perte d'efficacité

Les anticorps monoclonaux anti-TNF présentent des limites en termes d'efficacité

Une résistance primaire à un traitement anti-TNF est observée chez 10 à 40 % des malades, et près de 40 % des patients ayant obtenu une réponse initiale perdent la réponse au cours de la première année de traitement^[40]. Lors d'une perte de réponse, il est justifié d'optimiser le traitement avant de passer à un autre anti-TNF^[41].

Options thérapeutiques en cas de perte d'efficacité

Les options thérapeutiques pour les patients en perte de réponse, comprennent une augmentation de la dose et/ou de la fréquence des administrations du traitement, l'ajout ou l'optimisation d'un traitement immunosuppresseur (thiopurine ou Méthotrexate), une solution chirurgicale, le switch vers un autre anti-TNF ou un traitement d'une autre classe thérapeutique^[41,42] (Figure 1). Quelle que soit la stratégie thérapeutique adoptée vis-à-vis des patients en perte de réponse à un traitement anti-TNF, elle reste aujourd'hui encore largement empirique. Comme nous le discuterons plus loin, le dosage des taux résiduels et des anticorps anti-drogue peut aider à la décision thérapeutique en cas d'échec d'un traitement anti-TNF.

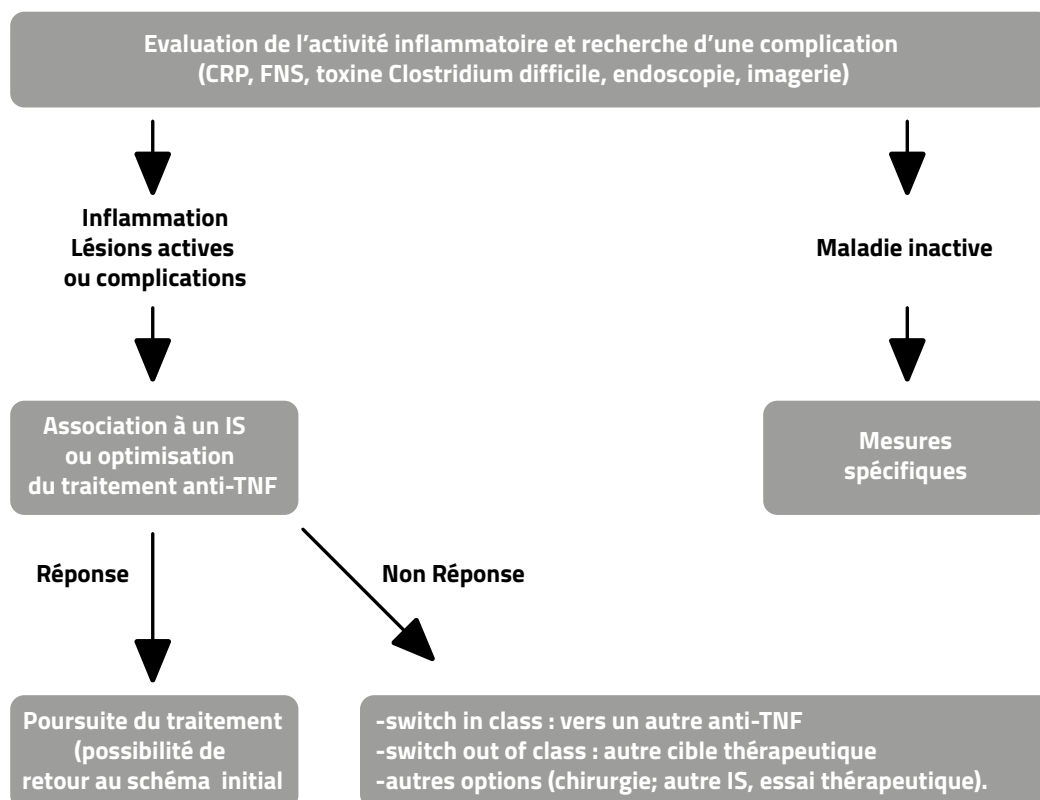


Figure 1. Suspicion de perte de réponse

Optimisation du traitement anti-TNF

Pour l'infliximab, la survenue d'une perte de réponse justifie un rapprochement des perfusions ou une augmentation de la posologie. Lorsque les symptômes réapparaissent avant le délai de huit semaines, il est logique de raccourcir l'intervalle entre deux injections (par exemple à sept semaines si les symptômes réapparaissent une semaine avant la perfusion prévue). On peut raccourcir le délai jusqu'à six semaines, voire quatre semaines.

Si, en revanche, les symptômes réapparaissent précocement ou persistent après une perfusion à 5 mg/kg, il est permis d'augmenter la dose d'Infliximab (jusqu'à 10 mg/kg). Ceci peut être réalisé une fois avec une reprise par la suite de la posologie habituelle de 5 mg/kg.

Pour l'Adalimumab, les données obtenues au cours de l'étude CHARM montrent qu'une réponse peut être obtenue en passant à une injection hebdomadaire [43].

Immunogénicité des anti-TNF

Les traitements par anti-TNF monoclonaux peuvent induire la production d'anticorps dirigés contre eux. Pour l'Infliximab, cette immunisation est observée chez 10 à 15 % des patients en traitement régulier, et chez plus de 50 % des patients ayant reçu un traitement épisodique par l'Infliximab. Des anticorps contre l'Adalimumab sont également détectés chez une fraction importante de malades. La présence de ces anticorps diminue la réponse clinique au traitement et augmente le risque de réactions d'intolérance à l'administration du produit [44]. La présence d'anticorps persistants conduisait à une perte de réponse au traitement dans la majorité des cas.

Dosages des anti-TNF et des anticorps anti-drogue (dirigés contre l'anticorps anti-TNF)

L'utilisation des dosages d'anti-TNF peut aider à la prise en charge de ces patients (Tableau 2). Ainsi, chez les patients atteints de MC recevant de l'Infliximab en traitement d'entretien, une concentration sanguine du médicament considérée comme thérapeutique (> 1,2 g/ml) quatre semaines après la dernière perfusion d'Infliximab est associée à un taux plus élevé de rémission clinique, à une diminution plus marquée de la C-réactive protéine (CRP) et à une amélioration plus fréquente des lésions endoscopiques [45]. Chez les sujets en perte de réponse présentant des taux infra-thérapeutiques d'Infliximab

sans anticorps dirigés contre les anti-TNF, Afif et al. suggèrent que l'optimisation de l'Infliximab est la meilleure option thérapeutique [46].

Changement thérapeutique pour un autre anti-TNF

En pratique clinique, il faut espacer deux biothérapies différentes d'au moins un mois. Des approches thérapeutiques sont en cours de développement et l'Ustekinumab ainsi que le Tofacitinib semblent offrir de nouvelles possibilités pour les maladies réfractaires ; le Vedolizumab est déjà disponible.

Durée du traitement. Quand arrêter le traitement anti-TNF ?

Les anti-TNF sont associés à une bonne tolérance et à une efficacité soutenue au long cours, chez plus de la moitié des patients atteints de MICI répondant au traitement d'induction. À la question « Faut-il interrompre un traitement par anti-TNF ? », la réponse facile est qu'il ne faut jamais arrêter un médicament qui est efficace et bien toléré dans les MICI. En effet, des données récentes, provenant de la pratique de routine dans les centres expérimentés et des registres internationaux ont montré à la fois un bénéfice soutenu du traitement chez près de 2/3 des patients et une assez bonne sécurité d'utilisation sans augmentation majeure des infections graves, des cancers ou de la mortalité après plus de 5 ans de traitement anti-TNF [47] [48].

- les raisons d'une interruption de traitement chez un malade en rémission comprennent : le coût élevé de ces molécules, les effets secondaires potentiels à long terme, les intolérances légères à modérées et le choix des patients.

- Le taux de rechute à un an après l'arrêt d'un anti-TNF est de l'ordre de 50%. Globalement, la décision de mettre fin à un traitement anti-TNF dans les MICI doit être fondée sur une évaluation au cas par cas du rapport bénéfice/risque et bénéfice/coût de la prolongation du traitement. Cette possibilité de maintien de la rémission après arrêt de l'infliximab dans la MC luminale a été explorée de manière prospective dans l'étude STORI du GETAID [49].

- Dans la MC, les facteurs principaux de rechute sont l'absence de cicatrisation muqueuse et la persistance d'une élévation de la CRP et de la calprotectine fécale. L'arrêt

Anticorps anti-drogue (ADA)			
Taux résiduel	Bas	Négatif	Positif
		élevé	- Augmentation de dose ou de fréquence d'injection - Ajout d'un immunosuppresseur (IS) - Ajout d'un immunosuppresseur - Changement pour une autre classe de biothérapie

Tableau 2. Décision thérapeutique chez les patients ayant une perte de réponse selon le taux résiduel et les anticorps anti-drogue (ADA)

du traitement anti-TNF expose les patients au risque d'aggravation et de développement de complications, il ne devrait pas être tenté^[50]. Une évaluation minutieuse de la situation clinique, biologique et endoscopique peut aider à prendre une décision réfléchie en collaboration avec le patient lui-même. Ceci, d'autant plus que le retraitement avec le même anti-TNF, chez ce type de patient, semble possible, efficace et bien toléré. Dans la RCUH, il n'existe pas de facteur prédictif de rechute^[51]. L'arrêt de l'anti-TNF semble à ce stade plus risqué dans la mesure où il existe un risque de colectomie dans l'année qui suit ; de plus, ni la cicatrisation muqueuse, ni un autre facteur pronostique établi ne semblent prémunir le patient contre ce risque.

Anti-TNF et grossesse

Les patients atteints de MICI sont souvent de jeunes adultes. Par conséquent, l'impact de ce traitement sur le déroulement d'une grossesse est une question importante. Les données disponibles concernant la grossesse et les nouveau-nés de mères exposées aux anti-TNF sont limitées^[52]. Plusieurs centaines de grossesses sous anti-TNF sont maintenant rapportées dans la littérature, provenant de différents registres, séries ou de cas rapportés. Globalement, aucun signal fort pour une augmentation du risque de malformation ou de mauvaise évolution de la grossesse n'a été détecté.

Néanmoins, il existe un transport actif, par le placenta, des immunoglobulines G et des anticorps thérapeutiques à partir de la 20^{ème} semaine de grossesse. En effet, l'Infliximab et l'Adalimumab ont été détectés dans le sang des nouveau-nés et leur présence peut persister jusqu'à 6 mois après la naissance^[51].

Une grossesse peut être envisagée chez une patiente recevant un anti-TNF^[51]. La recommandation actuelle est d'éviter une grossesse en période de maladie active, le consensus ECCO suggère d'éviter ce traitement au cours du 3^{ème} trimestre de la grossesse^[51,52,53]. L'Infliximab et l'Adalimumab ne passent pas dans le lait maternel et la recommandation actuelle est d'autoriser l'allaitement maternel et de poursuivre les anti-TNF^[51,54]. Les vaccins vivants notamment le BCG sont contre-indiqués à la naissance.

Conclusions

Le bilan pré-thérapeutique est nécessaire avant tout traitement anti-TNF. Tous les anti-TNF exposent à des complications similaires. Il faut s'assurer de l'absence de contre-indications et évaluer les risques infectieux, particulièrement celui de la tuberculose qui doit être éliminée en collaboration avec un pneumologue. L'évaluation endoscopique est souhaitable avant de débiter ou de changer de traitement. Lors d'une perte de réponse, il est justifié d'optimiser le traitement avant de passer à un autre anti-TNF. Le choix du traitement doit être fait conjointement par le médecin et le patient. Pendant la grossesse, il est recommandé d'arrêter les anti-TNF au 3^{ème} trimestre.

Références

1. Ljung T, Karlén P, Schmidt D, Hellstrom PM, Lapidus A, Janczewska I, et al. Infliximab in inflammatory bowel disease: clinical outcome in a population based cohort from Stockholm County. *Gut* 2004; 53:849-53
2. Colombel JF, Loftus Jr EV, Tremaine WJ, Egan LJ, Harmsen WS, Schleck CD, et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology* 2004; 126: 19-31
3. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Chen DM, et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4 :621-30
4. Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, Filippini G, Skoetz N, Francis D, Lopes LC, Guyatt GH, Schmitt J, La Mantia L, Weberschock T, Roos JF, Siebert H, Hershan S, Lunn MP, Tugwell P, Buchbinder R. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD008794.
5. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de Suray N, Branche J, Sandborn WJ, Colombel JF. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 644-53
6. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345: 1098-104
7. Winthrop KL. Risk and prevention of tuberculosis and other serious opportunistic infections associated with the inhibition of tumor necrosis factor. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2: 602-10
8. Reddy JG, Loftus Jr EV. Safety of infliximab and other biologic agents in the inflammatory bowel diseases. *Gastroenterol Clin North Am* 2006; 35: 837-55
9. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Review article: infliximab therapy for inflammatory bowel disease, seven years on. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 451-63
10. Tubach F, Ravaud P, Salmon-Céron D, Petitpain N, Brocq O, Grados F, et al. Recherche Axée sur la Tolérance des Biothérapies Group. Emergence of Legionella pneumophila pneumonia in patients receiving tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 95-100
11. Cottone M, Kohn A, Daperno M, Armuzzi A, Guidi L, D'Inca R, Bossa F, Angelucci E, Biancone L, Gionchetti P, Ardizzone S, Papi C, Fries W, Danese S, Riegler G, Cappello M, Castiglione F, Annese V, Orlando A. Advanced age is an independent risk factor for severe infections and mortality in patients given anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 30-5
12. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lemann M, Soderholm J, Colombel JF, Danese S, D'Hoore A, Gas-sul M, Gomollon F, Hommes D, Michetti P, O'Morain C, Oresland T, Windsor AC, Stange EF, Travis S. The second

European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *J Crohn Colitis* 2010; 4: 28-62

13. Caspersen S, Elkjaer M, Riis L, Pedersen N, Mortensen C, Jess T, Sarto P, Hansen TS, Wewer V, Bendtsen F, Moesgaard F, Munkholm P. Infliximab for inflammatory bowel

pneumonia in patients receiving tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Clin infect disease in Denmark* 1999-2005: clinical outcome and follow-up evaluation of malignancy and mortality. *Clin. Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 1212-7

14. Laharie D, Chanteloup E, Chabrun E, Subtil C, Kowo M, El Hanafi K, DEL V.

The tolerance and efficacy of a postponed retreatment with infliximab in Crohn's disease primary responders. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; 29: 1240-8

15. Fidder HH, Schnitzler F, Ferrante M, Noman M, Katsanos K, Segaeert S, Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. Long-Term Safety of Infliximab for the treatment of Inflammatory Bowel Disease: A Single Center Cohort Study. *Gut.* 2009; 58: 501-8

16. Baumgart DC, Grittner U, Steingraber A, Azzaro M, Philipp S. Frequency, phenotype, outcome, and therapeutic impact of skin reactions following initiation of adalimumab therapy: Experience from a consecutive cohort of inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis.* 2011; 17: 2512-20

17. Biancone L, Orlando A, Kohn A, Colombo E, Sostegni R, Angelucci E, et al. Infliximab and newly diagnosed neoplasia in Crohn's disease: a multicentre matched pair study. *Gut* 2006; 55: 228- 33

18. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295: 2275-85

19. Mackey AC, Green L, Liang LC, Dinndorf P, Avignan M. Hepatosplenic T cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44: 265-7

20. Rosh JR, Gross T, Mamula P, Griffiths A, Hyams J. Hepatosplenic T-cell lymphoma in adolescents and young adults with Crohn's disease: a cautionary tale? *Inflamm Bowel Dis* 2007; 7: 545-51

21. Bloomfield R, Schreiber S. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 228-38

22. Cohen JD, Bournerias I, Buffard V, Paufler A, Chevalier X, Bagot M, et al. Psoriasis induced by tumor necrosis factor alpha antagonist therapy: a case series. *J Rheumatol* 2007; 34: 380-5

23. Roux CH, Brocq O, Leccia N, Giacchero D, Breuil V, Albert C, et al. New-onset psoriatic palmoplantar pustulosis following infliximab therapy: a class effect? *J Rheumatol* 2007; 34: 434-7

24. Curtis JR, Kramer JM, Martin C, Saag KG, Patkar N, Shatin D, et al. Heart failure among younger rheumatoid

arthritis and Crohn's and Colitis Organisation. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006; 55:16-352

25. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, Siegel JN, Braun MM. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med.* 2001; 345: 1098-104

26. Esteve M, Saro C, Gonzalez-Huix F, Suarez F, Forne M, Viver JM. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut* 2004; 53: 1363-5

27. Mindikoglu AL, Regev A, Schiff ER. Hepatitis B virus reactivation after cytotoxic chemotherapy: the disease and its prevention. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1076-81

28. Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y, Conlon C, De Munter P, D'Haens G, Domenech E, Eliakim R, Eser A, Frater J, Gassul M, Giladi M, Kaser A, Lemann M, Moreels T, Moschen A, Pollok R, Reinisch W, Schunter M, Stange EF, Tilg H, Van Assche G, Vigez N, Vucelic B, Walsh A, Weiss G, Yazdanpanah Y, Zabana Y, Travis S, Colombel JF. European evidence based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohn Colitis* 2009; 3: 47-91

29. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF et al, ACCENT I Study Group. Maintenance infliximab for Crohn disease: *Lancet* 2002; 359: 1541- 9

30. Colombel JF, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *NEngl J Med* 2010; 362: 1383-95

31. Ordás I, et al. Anti-TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: pharmacokinetics-based dosing paradigms. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 91,635-46

32. Baert F, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 601-8

33. Bouguen G, et al. Long-term Outcome of Perianal Fistulizing Crohn's Disease Treated With Infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 975-81

34. Sokol H, et al. Usefulness of co-treatment with immunomodulators in patients with inflammatory bowel disease treated with scheduled infliximab maintenance therapy. *Gut* 2010.59(10):1363-8

35. Jones J, et al. Impact of Concomitant Immunomodulator Treatment on Efficacy and Safety of Anti-TNF Therapy in Crohn's Disease: A Meta-Analysis of Placebo Controlled Trials With Individual Patient-Level Data. *Gastroenterology* 2013; 144:5-179

36. Reenaers C, et al. Does co-treatment with immunosuppressors improve outcome in patients with Crohn's disease treated with adalimumab? *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 1040-8

37. Farrell RJ, Alsahli M, Jeen YT, Michetti P. Intravenous hydrocortisone premedication reduces to infliximab in Crohn disease: a randomized controlled trial *Gastroenterology* 2003.124:917-24

- 38.** Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, Thomsen OO, Hanauer SB, McColm J, Bloomfield R, Sandborn WJ. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007;357:239-50
- 39.** Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, Honiball PJ, Rutgeerts P, Mason D. Based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 28-62
- 40.** Allez M, Karmiris K, Louis E, et al. Report of the ECCO pathogenesis workshop on anti-TNF therapy failures in inflammatory bowel diseases: Definitions, frequency and pharmacological aspects. *Journal of Crohn's and Colitis* 2010; 4: 355-66
- 41.** Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, Danese S, D'Hoore A, Gassull M, Gomollón F, Hommes DW, Michetti P, O'Morain C, Oresland T, Windsor A, Stange EF, Travis SP; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). *J Crohns Colitis*. 2010 Feb;4(1):28-62
- 42.** Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007; 132: 52-65
- 43.** Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 601-8
- 44.** Van de Castele N, Gils A, Singh S, Ohrmund L, Hauenstein S, Rutgeerts P, Vermeire S. Antibody response to infliximab and its impact on pharmacokinetics can be transient. *Am J Gastroenterol* 2013;108:962-71
- 45.** Maser EA, Villela R, Silverberg MS, et al. Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1248-54
- 46.** Afif W, Loftus EV Jr, Faubion WA, et al. Clinical utility of measuring infliximab and human anti-chimeric antibody concentrations in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1133-9
- 47.** Louis E, Mary JY, Vernier-Massouille G, Grimaud JC, Bouhnik Y, Laharie D, Dupas JL, Pillant H, Picon L, Veyrac M, Flamant M, Savoye G, Jian R, Devos M, Porcher R, Painsaud G, Piver E, Colombel JF, Lemann M. Groupe d'Études Thérapeutiques Des Affections Inflammatoires Digestives. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. *Gastroenterology* 2012; 142: 63-70
- 48.** Baert FJ, Drobne D, Ballet V, Gils A, Castele NV, Hauenstein S, Singh S, Lockton S, Rutgeerts PJ, Vermeire S. Trough Levels and Antidrug Antibodies Predict Safety and Success of Restarting Infliximab after a Long Drug Holiday. *DDW 2013; Abstract 492*
- 49.** Farkas K, Lakatos PL, Nagy F, Szepes Z, Miheller P, Papp M, Palatka K, Bálint A, Bor R. Predictors of relapse in patients with ulcerative colitis in remission after one-year of infliximab therapy. *Scand J Gastroenterol*. 2013; 48: 1394-8
- 50.** Gisbert JP. Safety of immunomodulators and biologics for the treatment of inflammatory bowel disease during pregnancy and breast feeding. *Inflamm Bowel Dis*. 2010; 16: 881-95
- 51.** Caprilli R, Gassult MA. Evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease; special situations *Gut* 2006; 55: 36-38
- 52.** Kane et al Katz JA, Antoni C, Keenan GF, et al: Outcome of pregnancy in women receiving Infliximab for the treatment of Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 613-6
- 53.** Safety of TNF-inhibitors during IBD pregnancy: a systematic review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2013; 11: 318-321
- 54.** Stengel JA, Arnold HL. Is Infliximab safe to use while breastfeeding? *World J Gastroenterol*. 2008;14:3085-7.

MISE AU POINT

Hélicobacter pylori et carcinogénèse gastrique

K. SAIDANI - MEHIZ.

Service de Gastroentérologie
Hôpital Central de l'Armée d'Alger
Email dr.saidani.kh@gmail.com

Résumé :

Depuis la découverte de *Helicobacter pylori* (*H-pylori*) dans les années 80, beaucoup d'affections gastriques et extra-gastriques lui ont été attribuées. L'association de cet agent pathogène avec le cancer gastrique est actuellement bien admise. Cependant, si cette infection est nécessaire au développement du cancer gastrique, elle n'est pas suffisante et d'autres facteurs d'importance variable lui sont associés. Ces conditions expliquent les variations interindividuelles, mais aussi géographiques, dans l'évolution de l'infection à *H-pylori*, entraînant l'apparition d'une dysplasie puis d'un cancer chez certains individus infectés et pas chez d'autres.

Il est également intéressant de noter le rôle de l'éradication de *H-pylori* et du dépistage des lésions induites par cette bactérie dans la stratégie de lutte contre le cancer gastrique. Cette stratégie est-elle toujours justifiée ? et comment faudrait-il la mener ?

Mots clés : *Helicobacter pylori*, cancer gastrique, adénocarcinome gastrique, carcinogénèse gastrique.

Abstract :

Many gastric and extragastric diseases were attributed to *Helicobacter pylori* since its discovery in the 80's. The association of this pathogen with gastric cancer is now well recognized. However, if the infection is necessary for the development of gastric cancer, it is not sufficient, and the interaction of this bacterium with other factors is necessary. This interaction explains inter individual and geographical variations in *H-pylori* infection development, leading to dysplasia and cancer, as well as non oncologic diseases among infected individuals.

It is also worth considering the *H-pylori* eradication strategy along with screening preneoplastic lesions induced by this bacterium in order to prevent gastric cancer. Would this strategy always be justified? And how would it be achieved ?

Keywords : *Helicobacter pylori*, gastric cancer, gastric adenocarcinoma, gastric carcinogenesis.

Introduction-Généralités :

Selon les dernières statistiques globales mondiales, l'adénocarcinome gastrique occupe le 5^{ème} rang des cancers, tous sexes confondus [1]. En Algérie, même si sa prévalence tend à décroître ces dernières années, il demeure le second cancer digestif masculin et le 3^{ème} cancer digestif féminin, avec une incidence rapportée

sur le registre des cancers d'Alger à 7,4/100000 habitants chez l'homme et à 7,0/100000 habitants chez la femme [2]. Il est rarement familial, associé à des mutations génétiques et le plus souvent sporadique, se développant presque toujours sur une muqueuse inflammatoire de gastrite chronique, en réponse à une infection chronique et prolongée par *H-pylori*. En effet, l'infection à *H-pylori* est actuellement considérée comme la principale cause du cancer gastrique (hors cardia) et du lymphome gastrique de type MALT (exclu de cette mise au point), et à ce jour, *H-pylori* demeure la seule bactérie reconnue cancérogène au même titre que de nombreux virus, douves et parasites tels que : le virus du papillome humain dans le cancer du col de l'utérus (5,2 % des cancers), le virus des hépatites B et C dans les cancers du foie (4,9 %), et les douves du foie et schistosomes dans les cancers du foie et de la vessie [3].

Son action cancérogène est non seulement liée au degré de virulence de la bactérie, mais aussi à des facteurs d'environnement, essentiellement alimentaires, et aux prédispositions génétiques de l'hôte. Ainsi, si dans certaines régions du monde, l'incidence et la prévalence du cancer gastrique se superposent à l'incidence de l'infection par *H-pylori* de la population concernée, il n'en est pas de même dans d'autres contrées et pays, notamment en Afrique, où la forte prévalence de l'infection à *H-pylori* contraste nettement avec la faible prévalence du cancer gastrique.

Cette «énigme» africaine, comme il plait à certains de la nommer, serait liée à une sous-estimation de l'incidence des cancers dans ces pays et aux effets bénéfiques d'une co-infection avec des helminthes, qui pourraient faire basculer la réponse pro-inflammatoire de type Th1 induite par *H-pylori*, vers une réponse de type Th2 induite classiquement par les infections à nématodes, neutralisant ainsi les effets cytotoxiques et délétères exercés sur la muqueuse gastrique par *H-pylori* [4].

Aussi, il est actuellement admis que pour prévenir l'apparition du cancer gastrique, un traitement d'éradication opportun d'une infection à *H-pylori*, ainsi qu'une stratégie de dépistage bien ordonnée et bien menée des lésions précancéreuses induites par l'infection chronique à *H-pylori*, représentent une prophylaxie sûre de cette néoplasie. A travers cette mise au point, nous examinerons : Le lien de *H-pylori* avec le cancer gastrique. Les mécanismes de cancérogénèse gastrique induite par *H-pylori*.

Le rôle du dépistage des lésions précancéreuses induites par *H-pylori* dans la prévention du cancer gastrique.

Le lien entre l'*Hélicobacter pylori* et le cancer gastrique **L'accusé: *Hélicobacter pylori***

H-pylori est une bactérie à Gram négatif, de forme spirale, microaérophile et mobile grâce à ses flagelles. Son habitat est unique et n'est autre que la muqueuse gastrique de l'homme, où elle s'adapte facilement grâce à la production d'une uréase qui lui permet de résister à l'acidité hostile de l'estomac. C'est une bactérie ubiquitaire qui infecte plus de 50% de la population mondiale, avec une disparité géographique assez nette et une prévalence accrue dans les pays en voie de développement, où l'infection y est acquise dès l'enfance comme cela est le cas dans notre pays. En Algérie, la séroprévalence de *H-pylori* a d'abord été évaluée en 1989, dans une étude dirigée par F.Mégraud dans quatre pays [5].

Ainsi, dans cette étude, en Algérie, 277 sujets asymptomatiques, parmi lesquels des donneurs de sang et des enfants en cours de soins extrahospitaliers ont été prélevés et testés par méthode ELISA. La prévalence globale de l'infection à *H-pylori* a été estimée à 78%, avec une prévalence à la première décennie de la vie à 42.5 %. Une étude plus récente a estimé la prévalence de l'infection à *H-pylori* dans la population infantile saine à 90,4 %, avec une prévalence chez les enfants de moins de 4 ans à 86,4 % [6,7].

Le génome de *H-pylori* est composé de 1.5 Mb, dont environ 1 200 gènes sont communs à toutes les souches et 200 à 400 gènes, situés principalement dans des zones de plasticité ou dans l'îlot de pathogénicité *cagA* (*cag PAI*), sont présents de manière variable entre les différentes souches. *H-pylori* possède un nombre important de systèmes de restriction-modification et des taux de mutation et de recombinaison plus importants que chez les autres bactéries, qui lui confèrent une forte capacité de variation génétique[3], n'ayant pas permis jusqu'à présent de développer un vaccin efficace.

Si *H-pylori* a colonisé l'estomac de l'homme depuis plus de 200000 ans, comme le suggèrent des études génétiques s'intéressant à *H. acinonychis*, bactérie génétiquement très proche de *H. pylori*, infectant les grands félins et qui auraient été à leur tour infectés par *H. pylori* en se nourrissant d'humains[8], il n'a pu être cultivé qu'en 1982, par le gastroentérologue B. Marshall et le pathologiste R. Warren, à partir d'une biopsie gastrique [9].

Cette découverte a été déterminante et a bouleversé le domaine de la gastroentérologie, puisqu'elle a mené à une meilleure compréhension des mécanismes induisant le développement des pathologies gastriques les plus importantes, telles que la gastrite chronique, les ulcères gastroduodénaux, les lymphomes gastriques de type MALT et l'adénocarcinome gastrique. Cette découverte, ainsi que les travaux qui s'en sont suivis, ont été couronnés en 2005, par la remise à R. Warren et à B.

Marshall d'un prix Nobel de physiologie et de médecine.

La victime : La muqueuse gastrique

L'interaction de *H. pylori* avec les cellules épithéliales de l'estomac induit toujours une inflammation chronique de la muqueuse gastrique, c'est-à-dire une gastrite chronique qui est le plus souvent asymptomatique mais qui peut engendrer dans 1-2% des cas, le développement d'un adénocarcinome gastrique et plus rarement, dans 0,1% des cas, l'apparition d'un lymphome gastrique associé aux muqueuses (MALT).

Les adénocarcinomes gastriques liés à l'infection à *H. pylori* sont dits distaux, car ils se développent dans le corps gastrique et/ou dans la partie distale de l'estomac, et sont distincts des adénocarcinomes du cardia qui sont liés aux reflux gastro-œsophagien et au surpoids. Les adénocarcinomes gastriques distaux comprennent 2 types histologiques principaux, selon la classification de Lauren: le type diffus et le type intestinal. Les adénocarcinomes de type diffus correspondent à des carcinomes peu différenciés, dans lesquels l'architecture glandulaire a disparu. Ils sont liés à des mutations sporadiques ou héréditaires du gène *cdh1* codant pour la E-cadhérine, et vont engendrer des tumeurs à cellules indépendantes, souvent hautement invasives. Leur développement est brutal, sans lésions précancéreuses préalables, pouvant justifier une stratégie de dépistage. Les adénocarcinomes de type intestinal correspondent à des carcinomes qui ont par contre, préservé une architecture glandulaire plus ou moins bien différenciée. Ils se développent selon un processus en cascade bien caractérisé « la cascade de Correa et Houghton », identifiée plus de 10 ans avant la découverte de *H-pylori* [10], et qui consiste en un passage successif de la gastrite chronique vers l'atrophie gastrique, la métaplasie intestinale, la dysplasie puis vers le cancer (Figure 1). L'implication clinique de cette cascade d'évènements est éventuellement de pouvoir anticiper l'apparition du cancer gastrique, en détectant et en traitant à temps les lésions pré-néoplasiques.

Les arguments et preuves de culpabilité : Relation de causalité entre l'infection à *H-pylori* et le cancer gastrique

En 1994, à la lumière d'études physiopathologiques et épidémiologiques concordantes, l'agence internationale pour la recherche sur le cancer, sous l'égide de l'organisation mondiale de la santé, a classé *H-pylori* comme agent carcinogène de type 1 (risque maximal), avec un niveau d'imputabilité semblable à celui du tabac pour le cancer du poumon ou à celui du virus C pour l'hépatocarcinome [11]. Cette classification a été encore confirmée en 2009, et on considère actuellement que *H-pylori* est à lui seul responsable de 5,5 % de la totalité des cancers dans le monde. Les arguments de causalité initialement avancés étaient surtout basés sur des données sérologiques et histologiques, lesquelles, au fil du temps, ont été solidement confirmées puis enrichies par l'impact positif de l'éradication d'*H-pylori* sur l'incidence des lésions cancéreuses.

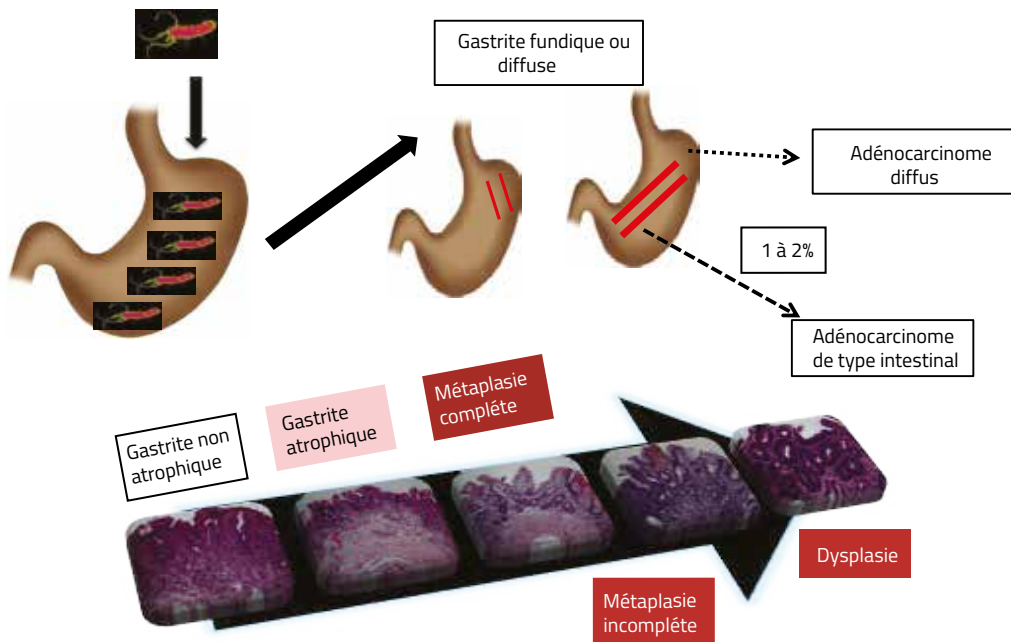


Figure 1 : Cascade lésionnelle menant à la survenue de l'adénocarcinome gastrique : A noter que dans l'adénocarcinome diffus, la cascade de Correa n'est pas observée.

Arguments épidémiologiques :

De nombreuses études cas témoins ont rapporté l'imputation de *H-pylori* dans la genèse du cancer gastrique, parmi lesquelles le travail du « Helicobacter and Cancer Collaborative Group », publié en 2001, qui a revu et analysé 12 études prospectives cas témoins, regroupant 1228 cancers gastriques. Ce travail a confirmé l'existence d'une corrélation entre l'infection à *H. pylori* et le cancer gastrique distal, avec un *odds ratio* (OR) de 3,0^[12]. Cette association ressortait plus clairement avec un *odds ratio* de 5,9, lorsque des sérologies pratiquées plus de dix ans avant l'apparition du cancer étaient disponibles, rattrapant les nombreux cas de disparition des traces de l'infection au moment du cancer, disparition expliquée par l'intensité de l'atrophie gastrique.

Actuellement, on sait que les premières études sérologiques avaient sous-estimé le risque de développer un adénocarcinome gastrique attribuable à *H-pylori*. Avec l'utilisation de méthodes de détection sérologiques plus sensibles que les tests Elisa, notamment les tests Immunoblot détectant des Ac anti protéine cag A (anticorps qui persistent plus longtemps que les anticorps détectés dans les sérologies standards), les Odds ratio ont pu atteindre des valeurs plus élevées à 21^[13]. Plus récemment, des résultats émanant de la cohorte multicentrique européenne menée sur 10 ans, ont permis d'estimer la prévalence de l'infection à *H-pylori* à plus de 93% chez les sujets présentant un cancer gastrique hors cardia^[14].

Arguments histologiques

H-pylori a été retrouvé dans les biopsies et les pièces de gastrectomie de patients présentant un cancer gastrique, avec une incidence plus importante au niveau du corps de l'estomac (52%) qu'au niveau de l'antrum ou du cardia, (38%) et (10%) respectivement^[15]. Une étude

rétrospective libyenne récente, dont le but était d'analyser les caractéristiques clinico-pathologiques de 114 patients présentant une néoplasie gastrique, a montré que la proportion globale de l'infection à *H-pylori* était de 63,2%, plus importante dans les adénocarcinomes gastriques de type intestinal (71,7%) que dans les adénocarcinomes diffus (55,3%)^[16]. La proportion de l'infection à *H-pylori* était estimée dans cette même étude à 66,6% pour le lymphome gastrique du MALT.

Arguments thérapeutiques ou effets bénéfiques de l'éradication :

De nombreux travaux ont démontré le bénéfice de l'éradication de *H-pylori* sur la survenue du cancer gastrique. En 2001 une large étude prospective japonaise concernant 1528 sujets, suivis endoscopiquement tous les 1 à 3 ans pour des pathologies gastroduodénales diverses, pendant une durée moyenne de 7,8 ans, avait montré qu'au cours du suivi, 36 patients ont développé des cancers gastriques et tous étaient survenus parmi les 1246 patients infectés par *H-pylori*. De plus, le suivi longitudinal de ces mêmes patients infectés, ayant reçu un traitement d'éradication, a montré que le cancer gastrique ne se développait que chez ceux qui restaient *H-pylori* positif^[17]. En 2009 a été publiée une méta-analyse des essais contrôlés randomisés (éradication vs non éradication), évaluant l'effet de l'éradication de *H-pylori* sur l'apparition du cancer gastrique et sur la progression des lésions prénéoplasiques^[18]. Cette méta-analyse a montré une réduction du risque relatif d'environ 1/3, cependant elle reste biaisée par le fait qu'hormis une seule étude, toutes les autres émanaient d'Asie, région à haut risque d'adénocarcinome gastrique. D'ailleurs, dans ces régions, le bénéfice d'une éradication de masse a été démontré dans plusieurs études, dont celle réalisée dans une communauté taïwanaise qui rapporte une diminution de l'incidence du cancer gastrique de 25 % du-

rant une période de 5 années par rapport aux 5 années précédant cette éradication^[19]. Dans cette même étude, une diminution de 78,7 % de l'infection à *H-pylori*, et de 77 % de l'atrophie gastrique avaient également été observées, sans impact sur la métaplasie intestinale, plaçant pour l'existence d'un « point de non retour » à partir duquel les effets de l'éradication n'impactent plus sur la survenue de l'adénocarcinome gastrique.

Les mécanismes de carcinogénèse gastrique induite par *H-pylori*

Bien que la moitié de la population mondiale soit infectée par *H-pylori*, seuls 1 à 2% des personnes infectées vont présenter un adénocarcinome gastrique. Ceci est dû à l'interaction complexe de souches virulentes d'*H-pylori* avec des facteurs exogènes environnementaux et génétiques liés à l'individu infecté.

Facteurs de virulence de l'*H-pylori* et cofacteurs de carcinogénèse

Facteurs de virulence de l'*H-pylori*

Le rôle de l'infection à *H-pylori* dans la carcinogénèse est dû à la virulence de la souche infectante. Les facteurs de virulence les plus étudiés sont ceux codés par l'îlot de pathogénicité *cag* (*cag PAI*) et en particulier le gène *cagA*, ainsi que la cytotoxine vacuolisante codée par le gène *vacA*. Le rôle d'autres facteurs tels que les adhésines et les protéines de la membrane externe est actuellement de plus en plus rapporté.

Îlot de pathogénicité *cag* (*cag PAI*) :

C'est une région génomique d'environ 40 kB, retrouvée dans environ la moitié des souches occidentales et dans près de 90 % des souches asiatiques. Ces souches sont dotées d'un pouvoir oncogène plus puissant que celui des souches *cagA* négatives^[20,21]. Certains gènes de cette protéine vont coder pour un appareil ou système de sécrétion de type IV (SST4) : un complexe protéique permettant l'injection et la translocation de la protéine *cagA* dans le cytoplasme des cellules épithéliales gastriques^[22]. Le pouvoir oncogène de ces souches a été mis en évidence en observant des souris transgéniques exprimant le gène *cagA*, lesquelles ont fini par développer spontanément des carcinomes gastro-intestinaux et des hémopathies malignes^[23].

Une fois la protéine *cagA* injectée par le SST4 dans le cytoplasme épithélial, elle va interagir avec plus d'une vingtaine de molécules et induire une signalisation oncogène complexe. Parmi ses principales interactions, celle effectuée avec des protéines des jonctions serrées et des jonctions adhérentes induisant une déstabilisation des jonctions cellulaires. La délocalisation de ces protéines des jonctions serait liée à l'interaction de *CagA* avec la kinase PAR1 (*partitioning defective microtubule affinity-regulating kinase 1*), impliquée dans l'architecture du cytosquelette et la polarité cellulaire^[3]. Au niveau cytoplasmique, la protéine *CagA* est également phosphorylée par les kinases Scr eucaryotes, sur sa tyrosine au niveau du motif EPIYA présent en C-terminal.

Ensuite, la protéine *cagA* phosphorylée (*CagA-P*) lie et ainsi active SHP-2 qui aura été recrutée à la membrane (« Src-homology contenant une phosphatase à tyrosine 2 »). L'activation de SHP-2 stimule la voie des kinases eucaryotes appelées ERK (extracellular signal-regulated kinase) qui sont importantes pour l'élongation cellulaire^[24]. Ces formes phosphorylées de *CagA* vont induire des modifications au niveau des plaques focales d'adhérence à la matrice extracellulaire et des modifications du cytosquelette. Plus le niveau de phosphorylation est élevé, plus les modifications ultra structurales sont importantes, avec au final une modification phénotypique caractéristique du cytosquelette qui s'allonge en « colibri ». Quatre types de motifs EPIYA ont été décrits, EPIYA-A, B, C (type occidental) et EPIYA -D (type asiatique), fortement associé au cancer gastrique^[25]. Récemment, il a été rapporté que *CagA* interagit avec des gènes suppresseurs de tumeurs, tels que RUNX3 et p53. L'interaction de *CagA* avec RUNX3 altère les capacités anti tumorales de ce dernier^[26].

La protéine *CagA* interagit également avec la protéine de stimulation de l'apoptose (ASPP2) en empêchant ASPP2 d'activer la protéine p53^[27]. Toutes ces modifications ultra structurales et moléculaires, en plus de la réaction inflammatoire induite par la translocation, vont engendrer une instabilité épigénétique, avec au final une tendance à la prolifération tumorale^[3,28].

La cytotoxine *vacA*

C'est une protéine pléiotropique qui a la particularité d'être une cytotoxine multifonctionnelle, c'est-à-dire ayant plusieurs cibles dans la cellule et engendrant différents phénomènes. La protéine *vacA* est présente uniquement chez *H-pylori* et est retrouvée dans toutes les souches, mais seulement la moitié d'entre elles possèdent in vitro, une activité vacuolisante, qui est par ailleurs dépendante de certains génotypes. Le gène *vacA* est composé de 3 régions présentant une diversité allélique : la région signal (s) (allèles s1a, s1b, s1c et s2), la région médiane (m) (allèles m1 et m2) et une zone intermédiaire (i), (allèles i1 et i2)^[3]. Les souches s1m1 produisent une plus grande quantité de toxines et sont associées à un risque plus accru d'adénocarcinome gastrique^[29]. En plus de son effet vacuolisant, la protéine *vacA* entraîne une dérégulation de la prolifération cellulaire, de la différenciation et de l'adhérence cellulaire^[30].

Les adhésines et les protéines de la membrane externe :

Le génome de *H-pylori* contient environ 30 gènes « **hop** » codant pour des protéines de membrane externe, pour la plupart des adhésines, impliquées dans les propriétés d'adhérence et de colonisation de l'hôte. Certaines de ces adhésines ont été associées à un risque plus élevé de développer un cancer, notamment BabA, SabA, OipA, HopQ et HomB. La présence chez un même individu d'une souche *cagA*, *vac s1* et BabA est associée à un risque plus important d'adénocarcinome gastrique^[31].

Facteurs génétiques

En plus des facteurs déjà connus dans la genèse des cancers gastriques familiaux, tels que les mutations du gène *cdh1* retrouvées dans 50% des cancers gastriques de type diffus, les mutations du gène TP53 dans le syndrome de Li-Fraumeni et les mutations de gènes du système de réparation des mésappariements de l'ADN : MLH1, MSH2, MSH6 ou PMS2 dans le syndrome de Lynch, des méthodes de séquençage à haut débit ont permis, ces dernières années, l'identification de profils génétiques de susceptibilité au développement de l'adénocarcinome gastrique non héréditaire. On citera les gènes codant pour l'IL-1 et son récepteur IL-1RN et celui du TNF, impliqués dans l'hypochlorhydrie induite en réponse à l'infection à *H. pylori*, et participant au processus de carcinogenèse, les gènes codant pour l'IL-8 et l'IL-10 et enfin ceux codant pour COX2 et C/EBP [32].

Le polymorphisme du gène de l'IL1 a été le premier décrit comme le plus fréquent chez les patients ayant un cancer gastrique. L'association cancer-polymorphisme de l'IL1 n'est observée que dans les populations caucasiennes ; en Asie, l'association avec des polymorphismes génétiques de l'IL8 et du TNF a été décrite. Le TNF est une autre puissante cytokine pro-inflammatoire produite dans la muqueuse gastrique en réponse à une infection à *H. pylori*. Comme l'IL-1, il a un effet inhibiteur sur la sécrétion gastrique acide [33]. Le polymorphisme TNF-A-308 G A est connu pour être impliqué dans un certain nombre de conditions inflammatoires, et son rôle dans le cancer gastrique a été confirmé par une étude indépendante de Machado et al [34].

L'IL-10 est une cytokine anti-inflammatoire qui régule négativement l'activité de l'IL-1, du TNF-, de l'interféron- et d'autres cytokines pro-inflammatoires. La carence relative de l'IL-10 peut entraîner un état hyper-inflammatoire, majorant les lésions de la muqueuse gastrique. Il a été noté que l'homozygotie pour l'IL-10 à faible haplotype ATA augmentait le risque de cancer gastrique (hors cardia), avec un odds ratio de 2,5 [3,33]. Une autre cytokine exerçant un effet inflammatoire important au cours de l'infection à *H. pylori* est l'IL-8. Cette cytokine exerce un effet chimio-attractif puissant pour les neutrophiles et les lymphocytes.

Elle a également des effets sur la prolifération cellulaire, la migration et l'angiogenèse tumorale. Le polymorphisme IL-8-251 T A est associé à une production accrue d'IL-8 dans la muqueuse gastrique infectée par *H. pylori*[3].

Il a été récemment rapporté l'association entre les polymorphismes dans le gène TLR4 (TLR4 + 896A G) et le risque de cancer gastrique. Les porteurs de l'allèle G avaient un risque accru d'hypochlorhydrie, d'atrophie gastrique et de cancer gastrique (hors cardia) [3]. Chez un même individu, la combinaison de plusieurs polymorphismes de cytokines pro-inflammatoires et du portage d'une bactérie virulente augmente le risque relatif de cancer, par rapport à une population non infectée [35].

Facteurs environnementaux

Certains facteurs environnementaux ont un effet protecteur sur la survenue du cancer gastrique induit par *H. pylori*, comme la co-infection par les helminthes en Afrique ou par des schistosomes (entraînant une réponse immune Th2) ou encore la consommation de fruits et de légumes frais, aliments riches en antioxydants et en vitamine C. L'acide ascorbique (vitamine C) réduit la formation de composés N-nitrosés et piège les métabolites mutagènes réactifs de l'oxygène générés par une inflammation gastrique. Mieux encore, la supplémentation en vitamine C est associée à un risque significativement plus faible de cancer gastrique (hors cardia) [36]. D'autres y participent activement, parmi lesquels la consommation de tabac qui fait doubler le risque de passage de la gastrite atrophique à la dysplasie, dans une population à haut risque[37], ou bien la consommation d'aliments trop salés ou riches en saumures (viandes ou poissons fumés en particulier), de viandes rouges (nitrosamines) où encore l'exposition à des facteurs environnementaux (nitrates et nitrites).

Pathogénèse de l'adénocarcinome gastrique induit par *H. pylori*

Les mécanismes intimes de la cancérogenèse gastrique induite par *H. pylori* sont actuellement mieux élucidés, et associée à la théorie conventionnelle de la réaction inflammatoire et du stress oxydatif, tous deux induits par l'infection à *H. pylori*, une théorie beaucoup plus récente qui est celle du recrutement par la muqueuse gastrique infectée de cellules souches médullaires (Figure 2). De manière simple, l'infection à *H. pylori* va d'abord entraîner une réaction inflammatoire de type th1, engendrant un état inflammatoire chronique et persistant de la muqueuse gastrique. Cette inflammation chronique va induire une réponse apoptotique accrue des cellules épithéliales gastriques à l'origine d'une atrophie muqueuse, avec disparition des cellules pariétales et principales, engendrant par la suite une hyperprolifération cellulaire compensatrice et une altération de la différenciation à l'origine de la métaplasie intestinale [3]. La production de la cyclooxygénase 2 (COX2), de la NO synthétase et de radicaux libres oxygénés et azotés, suite à l'infection et à la réponse immune Th1, sont la source d'erreurs durant les mitoses et participent à la survenue de mutations oncogènes [38]. D'autre part, suite à l'atrophie et à la métaplasie gastrique, des cellules souches d'origine médullaire vont être recrutées, cellules qui seront incapables de restaurer une différenciation cellulaire complète et seront vulnérables aux effets des différents mutagènes engendrées par la réaction inflammatoire [39].

Stratégies de prévention du cancer gastrique lié à *H. pylori*

La prévention du cancer gastrique induit par *H. pylori* peut se concevoir à trois différents niveaux.

-Le premier niveau consiste à dépister et à traiter les sujets positifs à *H. pylori*, afin d'interrompre le processus

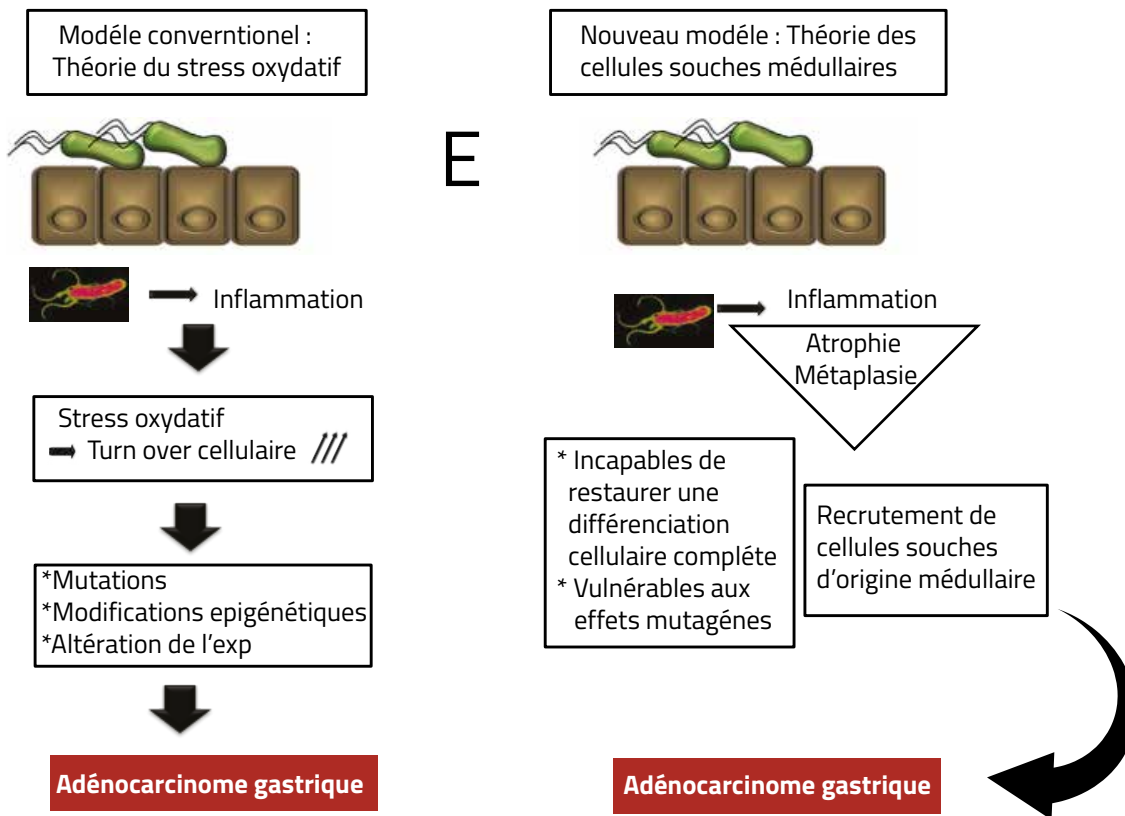


Figure 2: Pathogénèse de l'adénocarcinome gastrique induit par H-pylori Adaptée de S.S. Kim et al [29]

Dans le modèle classique (à gauche), la réponse inflammatoire à l'infection par *H-pylori* engendre un stress oxydatif et stimule le renouvellement cellulaire, favorisant ainsi des mutations oncogéniques, des modifications épigénétiques et l'expression du gène altéré dans les cellules épithéliales.

Le modèle alternatif (à droite), qui est plutôt complémentaire, stipule que du fait de l'atrophie gastrique et de la métaplasie des cellules souches d'origine médullaire vont être recrutées; elles seront vulnérables aux effets des différents mutagènes engendrés par la réaction inflammatoire

évolutif en cascade de carcinogénèse gastrique.

-Le second niveau repose sur la réalisation d'un dépistage sérologique ou endoscopique des lésions pré-néoplasiques chez les sujets à haut risque de cancer gastrique

-Le troisième niveau vise à surveiller les sujets présentant des lésions prénéoplasiques, afin de détecter et de traiter les lésions dysplasiques ou un carcinome in situ, avant qu'ils ne progressent vers un carcinome invasif.

Dépistage et traitement des sujets *H-pylori* +

Selon les recommandations de la conférence de consensus de Maastricht IV, tenue en 2010 sur la prise en charge de l'infection à *H-pylori*, et publiée en 2012 [40] et selon les recommandations de la société française d'endoscopie digestive de 2014, portant sur la prévention du cancer de l'estomac [40], le dépistage des patients *H-pylori* + en vue de les traiter, se conçoit en toute logique de manière différente, selon le niveau de risque des patients et de la population :

Dans les pays à forte incidence de cancer de l'estomac, il est recommandé d'effectuer un dépistage de masse de l'infection à *H-pylori* et de proposer un traitement préventif systématique de l'infection le plus tôt possible,

avant la survenue des lésions précancéreuses.

Dans les pays à incidence plus faible, le dépistage systématique de l'infection n'est pas recommandé, il sera réservé aux patients à haut risque de cancer gastrique c'est-à-dire :

Les personnes apparentées au premier degré à un malade ayant eu un cancer de l'estomac ;

Les patients ayant eu une gastrectomie partielle pour cancer ou ayant été traités par endoscopie pour une néoplasie gastrique superficielle (mucosectomie ou dissection sousmuqueuse) ;

Les patients avec lésion précancéreuse de l'estomac, pan gastrite sévère ou prédominant au niveau du corps, atrophie sévère et/ou métaplasie intestinale étendues, dysplasie, maladie de Biermer, maladie de Ménétrier ;

Les patients traités par IPP (inhibiteur de pompe à protons) depuis plus d'un an ;

Les sujets issus de pays à forte incidence de cancer (pays asiatiques et pays d'Amérique du Sud) ;

les sujets ayant un syndrome de prédisposition aux cancers digestifs (HNPCC/Lynch). Enfin, selon la dernière conférence de Kyoto tenue en janvier 2014 [42],

les patients diagnostiqués *H-pylori* + doivent tous, sauf contre-indication, bénéficier d'un traitement

d'éradication de la bactérie.

Dépistage des lésions précancéreuses chez les sujets à haut risque

La détection des lésions précancéreuses chez les sujets à haut risque va permettre d'élaborer une stratégie de suivi réglée. Elle peut se faire par des moyens de dépistage non endoscopiques, basés sur des tests sanguins ou par des moyens endoscopiques avec biopsies.

Méthodes non endoscopiques :

Se basent sur le dosage sanguin des pepsinogènes sériques et de leur ratio, et sur le dosage moins consensuel de la gastrine. A l'état normal, la muqueuse gastrique sécrète 2 types de pepsinogènes (PG) : le PG I, qui est principalement sécrété par les cellules principales fundiques et le PG II sécrété également par les cellules principales, mais aussi par les glandes pyloriques et la muqueuse duodénale proximale. Avec le développement de l'atrophie et la perte de cellules spécialisées, les PG I et les PG II diminuent, avec une baisse plus marquée des PG I et, par conséquent, du ratio PG I/PG II [43]. Ainsi, des taux bas de PG I et du ratio PG I/PG II sont considérés comme de bons indicateurs d'atrophie gastrique et par conséquent de bons marqueurs de lésions précancéreuses gastriques. Il ressort des données d'une méta-analyse publiée en 2004 [44], ayant inclus 42 études, que l'association d'un taux de PG I <50 ng/ml et d'un PG I/PG II <3 permet de poser le diagnostic de dysplasie gastrique, avec une sensibilité de 65%, une spécificité de 74% à 85% et une valeur prédictive négative >95%. Ces dosages, lorsqu'ils sont associés à une négativité de la sérologie *H-pylori*, faisant suite à la disparition des traces bactériennes du fait de la sévérité de l'atrophie, sont actuellement les marqueurs non invasifs recommandés dans les pays à haut risque de cancer gastrique (Recommandation grade B), selon la conférence de consensus de Maastricht IV [40].

Méthodes endoscopiques et histologiques

Le consensus commun Européen de l'ESGE (Endoscopic Society of Gastrointestinal Endoscopy), de l'EHSG (European Helicobacter Study Group), de l'ESP (European Society of Pathology) et de la SPED (Sociedade de Portuguesa de Endoscopia Digestiva) portant sur la prise en charge des états et lésions précancéreuses gastriques [45], également publié en 2012, considère que l'endoscopie conventionnelle ne permet pas de distinguer et de diagnostiquer correctement les lésions précancéreuses gastriques, et que la sensibilité diagnostique de ces lésions est nettement améliorée par la chromoendoscopie (bleu de méthylène, acide acétique et indigo carmin) avec grossissement ou par la chromoscopie virtuelle (Narrow Band Imaging :NBI), plus faciles d'utilisation. De ce fait, ces dernières sont recommandées pour améliorer la détection et le diagnostic des états précancéreux. Ces techniques permettent de guider les biopsies, mais ne remplacent pas l'étude histologique.

Ce même consensus préconise d'effectuer au moins 4 prélèvements biopsiques, non ciblés sur les 2 versants,

petite et grande courbure, en prenant le soin de prélever dans l'antra, le fundus et le corps gastrique. Ces biopsies doivent être mises dans des flacons étiquetés et séparés ; d'autres biopsies seront réalisées au besoin sur d'éventuelles lésions détectées, au cours du même temps endoscopique. Quant à l'analyse histologique, elle devra se faire selon les scores OLGA [46] et OLGIM [47], qui vont permettre de stratifier le niveau de risque de cancer en fonction de la sévérité et de la topographie des lésions de gastrite chronique atrophique et de métaplasie intestinale.

La classification OLGA pour « Operative Link for Gastritis Assessment » est basée sur l'évaluation anatomo-pathologique de l'intensité des lésions atrophiques au niveau des muqueuses fundique et antrale, avec un grading allant d'un stade I (sans atrophie) à un stade IV (atrophie marquée), et ce en fonction du pourcentage de glandes atrophiques (Tableau 1). La classification OLGIM pour « Operative Link for Gastritis Intestinal Metaplasia », inspirée de la classification OLGA, reprend la même trame que cette dernière, l'évaluation de l'atrophie étant remplacée par celle de la métaplasie intestinale (Tableau 2). Le traitement d'éradication est justifié quel que soit le stade OLGA ou OLGIM ; en cas de stades OLGA ou OLGIM 3 et 4, qui témoignent d'une atrophie marquée ou de métaplasie intestinale au niveau de tout l'estomac ou de sa partie haute, l'effet préventif de l'éradication est plus incertain, et ces patients doivent être régulièrement surveillés en endoscopie.

Surveillance des sujets présentant des lésions pré-néoplasiques

La surveillance des lésions préneoplasiques sera réalisée par endoscopie non conventionnelle et biopsies, selon un rythme et des délais différents, suivant le type de lésion précancéreuse identifiée. Ainsi, le consensus Européen [45] recommande ce qui suit :

En cas d'atrophie ou de métaplasie sévère : OLGA ou OLGIM 3 et 4, une endoscopie non conventionnelle avec biopsies sera réalisée après un délai de 3 ans ;

En cas de dysplasie de bas grade, une endoscopie non conventionnelle sera réalisée après un délai d'une année ;

En cas de dysplasie de haut grade sans lésion endoscopique évidente, des biopsies gastriques multiples et étagées doivent être immédiatement réalisées et en l'absence de carcinome invasif, ces lésions doivent être surveillées tous les 6 à 12 mois ;

En cas de dysplasie de haut grade avec lésion endoscopique évidente, une résection de celle-ci est recommandée avec une surveillance ultérieure rapprochée.

Conclusion

La découverte d'*Helicobacter pylori* par Barry Marshall et Robin Warren, il y a de cela plus de 30 ans, a refondu notre compréhension des pathologies gastriques les plus sévères, notamment le lymphome gastrique du MALT et l'adénocarcinome gastrique. L'implication de cette bactérie dans la cancérogénèse gastrique est ac-

CORPS					
ATROPHIE GASTRIQUE (AG)		Pas d'AG Score 0	AG légère: <30 % de glandes en atrophie Score 1	AG modérée: <30 % à 60 % de glandes en atrophie Score 2	AG sévère: > 60 % de glandes en atrophie Score 3
ANTRE	Pas d'AG Score 0	Stade 0	Stade I	Stade II	Stade II
	AG légère: <30 % de glandes en atrophie Score 1	Stade I	Stade I	Stade II	Stade III
	AG modérée: <30 % à 60 % de glandes en atrophie Score 2	Stade II	Stade II	Stade III	Stade IV
	AG sévère: < 60 % de glandes en atrophie Score 3	Stade III	Stade III	Stade IV	Stade IV

Tableau 1 : Classification OLGA

CORPS					
METAPLASIE INTESTINALE (MI)		Pas de MI Score 0	MI légère: <30 % de glandes en MI Score 1	MI modérée: 30 % à 60 % de glandes en MI Score 2	MI sévère: > 60 % de glandes en MI Score 3
ANTRE	Pas de MI Score 0	Stade 0	Stade I	Stade II	Stade II
	MI légère: <30 % de glandes en MI Score 1	Stade I	Stade I	Stade II	Stade III
	MI modérée: 30 % à 60 % de glandes en MI Score 2	Stade II	Stade II	Stade III	Stade IV
	MI sévère: > 60 % de glandes en MI Score 3	Stade III	Stade III	Stade IV	Stade IV

Tableau 2 : Classification OLGIM

tuellement bien démontrée et 71 à 95% des cancers de l'estomac lui sont attribués. Cette cancérogenèse, bien que complexe et faisant intervenir d'autres paramètres, évolue selon un processus évolutif bien stratifié, qui a permis d'élaborer des stratégies d'éradication, de dépistage et de suivi bien réglées, afin d'enrayer la survenue de l'adénocarcinome gastrique. Cependant, ces stratégies ne trouvent leur place et leur plein sens que dans les populations à haut risque de développer un cancer gastrique.

Des groupes à risque de cancer gastrique ayant été identifiés, ils doivent bénéficier d'un dépistage et d'un suivi

spécifique (antécédents familiaux, traitement au long cours par IPP, lésions pré-néoplasiques gastriques...). De nouvelles recommandations diagnostiques, thérapeutiques et de suivi en découlent, notamment en matière de dépistage des lésions précancéreuses gastriques et pour lesquelles l'endoscopie conventionnelle à lumière blanche doit céder la place à des techniques plus sophistiquées dont le but est d'améliorer le rendement diagnostique, telles que la chromoendoscopie avec grossissement et le NBI.

En Algérie, pays à forte prévalence de l'infection à *H-pylori*, l'adénocarcinome gastrique, même si son incidence

tend à décroître, n'en demeure pas moins le cinquième cancer le plus fréquent et le second cancer digestif chez l'homme. Il ne représente pas à priori un problème de santé publique, mais pourrait justifier d'une stratégie de prévention rigoureuse menée à l'échelon individuel, car il est souvent diagnostiqué à un stade tardif. Cette stratégie, après en avoir vérifié le rapport bénéfice/coût, pourrait se baser sur le dépistage d'*H-pylori* chez les patients présentant une symptomatologie gastrique, suivi d'une endoscopie réglée et éventuellement, par la pratique systématique de biopsies gastriques en cas d'endoscopie haute afin de diagnostiquer d'éventuelles lésions pré-néoplasiques. De nombreuses études nationales se sont intéressées au lien qu'entretient *H-pylori* avec la dyspepsie et à l'apport des différentes stratégies d'éradication sur cette symptomatologie, ainsi qu'aux résultats des traitements d'éradication de cette bactérie; cependant, des études locales de dépistage et de suivi des lésions pré-néoplasiques dues à l'infection par *H-pylori* manquent et sont attendues.

Références

1. Ferlay I et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer* 2015;136:359–86 [DOI: 10.1002/ijc.29210]
2. Abid I. Épidémiologie des cancers en Algérie: problématique des registres des cancers. *J. Afr. Cancer* 2009;1:98–103 [DOI:10.1007/s12558-009-0019-y]
3. Varon C, Mégraud F. Infection à *Helicobacter pylori* et cancer gastrique. *Revue Francophone des Laboratoires* 2013; 456:67–76 [DOI:10.1016/S1773-035X(13)72225-1]
4. Macdonald TT. The worm turns on *Helicobacter pylori*. *Gut* 2001;1:10–11 [DOI: 10.1136/gut.48.1.10]
5. Mégraud F, Belbouri A et al. Seroepidemiology of *Campylobacter pylori* Infection in Various Populations. *Journal of Clinical Microbiology* 1989;8: 1870–3 [PMID:2549098]
6. Benallal K et al. Séroprévalence de l'infection à *Helicobacter pylori* dans une population pédiatrique algérienne. *Médecine du Maghreb* 2011; 184 : 5-10
7. Benallal K et al. Prévalence de l'infection à *H. pylori* chez une population pédiatrique saine. *Archives de pédiatrie* 2015;22 :243 -P-042
8. Eppinger M, Baar C, Linz B, Raddatz G, Lanz C, Keller H, et al. Who ate whom? Adaptive *Helicobacter* genomic changes that accompanied a host jump from early humans to large felines. *PLoS Genet* 2006;2: e120 [PMID:16789826]
9. Warren R, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *The Lancet* 1989;1:1273–5 [PMID: 6134060]
10. P. Correa, Houghton J. Carcinogenesis of *Helicobacter pylori* *Gastroenterology* 2007; 133:659–672 [PMID: 17681184]
11. ARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Schistosomes, liver flukes and *H. pylori*. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1994;64: 1–241 [PMID: 7715068]
12. Helicobacter, cancer collaborative group. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut* 2001;49:347–53 [DOI: 10.1136/gut.49.3.347]
13. Courillon-Mallet A. *Helicobacter pylori* et cancer gastrique : qui « prévenir » ? *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2009; 3:301–5 [DOI:10.1016/j. gcb. 2009. 02. 007]
14. Gonzalez C.A, Megraud F, Buissonniere A et al. *Helicobacter pylori* infection assessed by ELISA and by immunoblot and noncardia gastric cancer risk in a prospective study: the Eurgast-EPIC project. *Ann Oncol* 2012;23:1320–4 [PMID: 7715068]
15. Shibata T, Imoto I et al. *H. pylori* infection in patients with gastric carcinoma in biopsy and surgical resection specimens. *Cancer* 1996;77:1044–49 [PMID: 8635121]
16. Elzouki A.N.Y, Buhjab S.I, Alkialani A, Habel S, Sasco A.J. Gastric cancer and *Helicobacter pylori* infection in the Eastern Libya: a descriptive epidemiological study *Arab J. Gastroenterol*, 2012;13:85–8. [PMID: 22980598]
17. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001;11:784–9 [DOI: 10.1056 / NEJM oa001999]
18. Fuccio L, Zagari R.M, Eusebi LH et al. Meta-analysis: can *Helicobacter pylori* eradication treatment reduce the risk for gastric cancer? *Ann Intern Med* 2009;2:121–8 [PMID: 19620164]
19. Lee Y.C, Chen T.H, Chiu H.M et al. The benefit of mass eradication of *Helicobacter pylori* infection: a community-based study of gastric cancer prevention. *Gut* 2013;5 676–682 [PMID: 22698649]
20. Parsonnet J, Friedman GD, Orentreich N et al. Risk for gastric cancer in people with CagA positive or CagA negative *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1997;40:297–301
21. Blaser M.J, Perez-perez GI, Kleanthous H et al. Infection with *Helicobacter pylori* strains possessing cagA is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the Stomach. *Cancer Res* 1995;55:2111–2116. [PMID: 7743510]
22. Blaser M.J. The biology of cag in the *Helicobacter pylori* -human interaction *Gastroenterology* 2005;128:1512–15
23. Ohnishi N, Yuasa H, Tanaka S et al. Transgenic expression of *Helicobacter pylori* CagA induces gastrointestinal and hematopoietic neoplasms in mouse. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:1003–8. [PMID: 18192401]
24. Higashi H et al. *Helicobacter pylori* Cag A induces ras-independent morphogenetic response through shp-2 recruitment and activation. *J Biol Chem* 2004; 279:17205–16. [PMID: 14963045]
25. Masanori Hatakeyama. *Helicobacter pylori* CagA and Gastric Cancer: A Paradigm for Hit-and-Run Carcinogenesis. *Cell Host & Microbe*, 2014;15: 306–16 [PMID: 24629337]
26. Tsang YH, Lamb A, Romero-Gallo J et al. *Helicobacter pylori* CagA targets gastric tumor suppressor RUNX3 for proteasome-mediated degradation. *Oncogene* 2010;29:5643–50 [PMID: 20676134]

- 27.** Buti L, Spooner E, Van der Veen AG, et al. Helicobacter pylori cytotoxine associated gene A (Cag subverts the apoptosis-stimulating protein of p53 (ASPP2) tumor suppressor pathway of the host. *Pr Natl Acad Sci USA* 2011; 9238–43 [PMID: 21562218]
- 28.** Wroblewski LE and Peek RM Jr. H.pylori in gastric carcinogenesis-mechanisms. *Gastroenterol Clin North Am* 2013;42:285–98 [PMID: 23639641]
- 29.** Sicheng W, Moss S.F. Helicobacter pylori virulence factors in gastric carcinogenesis. *Cancer Letters* 2009;282: 1–8 [PMID: 19111390]
- 30.** Chaput C, Gomperts Boneca I. Bases moléculaires de l'interaction de Helicobacter pylori avec les cellules épithéliales gastriques. *Hépatogastro* 2006;13:379-88
- 31.** Milne AN, Carneiro F, O'Morain C, et al. Nature meets nurture: molecular genetics of gastric cancer. *Hum Genet* 2009 ;126 :615-28 [DOI: 10.1007/s00439-009-0722-x]
- 32.** Beales IL ,Calam J. Interleukin 1 beta and tumour necrosis factor alpha inhibit acid secretion in cultured rabbit parietal cells by multiple pathways. *Gut* 1998;42: 227–34 [PMID: 9536948]
- 33.** El-Omar E.M, Rabkin C.S, Gammon M.D et al. Increased risk of noncardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms. *Gastroenterology* 2003; 124:1193–1201 [PMID: 12730860]
- 34.** Machado J.C, Figueiredo C, Canedo c, et al. A proinflammatory genetic profile increases the risk for chronic atrophic gastritis and gastric carcinoma. *Gastroenterology* 2003;125:364–71 [PMID: 12891537]
- 35.** P.Malfertheiner et al. Can gastric cancer be prevented by helicobacter pylori eradication? *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2006;20:709-19 [PMID: 12891537]
- 36.** Mayne S.T, Risch H.A, Dubrow R, et al. Nutrient intake and risk of subtypes of esophageal and gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10: 1055–62 [PMID: 12891537]
- 37.** Kneller R.W, You W.C, Chang Y.S, et al. Cigarette smoking and other risk factors for progression of precancerous stomach lesions. *J Natl Cancer Inst* 1992; 16:1261–66 [PMID: 12891537]
- 38.** Touati E, Michel V, Thiberge J.M et al. Chronic Helicobacter pylori infections induce gastric mutations in mice. *Gastroenterology* 2003;5:1408–19 [PMID: 12891537]
- 39.** Sung Soo Kim et al. Helicobacter pylori in the pathogenesis of gastric cancer and gastric lymphoma. *Cancer Letters*, 2011; 2:228-238 [PMID: 12891537]
- 40.** Malfertheiner P et al. Management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012;5:646-64 [PMID: 22491499]
- 41.** Chollet R et al. Prévention du cancer de l'estomac. *Acta Endosc* 2014 ;44 :219-22 [DOI :10.1007/s10190-014-0386-9]
- 42.** David Y.Graham. Helicobacter pylori Update: Gastric Cancer, Reliable Therapy, and Possible Benefits. *Gastroenterology* 2015;148 :719–31 [PMID: 25655557]
- 43.** Kuipers E.J. "In through the outdoor: serology for atrophic gastritis". *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;877–79 [PMID: 12867797]
- 44.** Dinis-Ribeiro M, Yamaki G, Miki K et al. Meta-analysis on the validity of pepsinogen test for gastric carcinoma, dysplasia or chronic atrophic gastritis screening. *J Med Screen* 2004;11:141–7 [PMID: 15333273]
- 45.** Dinis-Ribeiro M et al. Guidelines Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS). *Endoscopy* 2012;44:74–94 [DOI: 0.1055/s-0031-1291491]
- 46.** Rugge M, Correa P, Di Mario F et al. OLGA staging for gastritis: a tutorial. *Dig Liv Dis* 2008;650-8 [PMID: 18424244]
- 47.** Capelle LG, de Vries AC, J Haringsma J et al. The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis. *Gastrointest Endosc* 2011;71:1150-8 [PMID: 20381801]

CAS CLINIQUE COMMENTÉ

Dyspnée chez le cirrhotique

M. Ghediri ⁽¹⁾, N. Afredj ⁽¹⁾, Y. Bouhouita ⁽²⁾, N. Guessab ⁽¹⁾, I. Ouled Cheikh ⁽¹⁾, R. Kerbouche ⁽¹⁾, N. Debzi ⁽¹⁾

(1). Service d'Hépatologie CHU Mustapha Alger.

(2). Service de Cardiologie CHU Mustapha Alger.

email mghediri@hotmail.fr

Abstract

The hepatopulmonary syndrome (HPS) can be associated with any liver disease regardless of its origin. Contrast echocardiography which shows the intrapulmonary vascular dilatation is the key to diagnosis examination. Curative treatment is based on liver transplantation (LT). We report here the case of a young man with cryptogenic cirrhosis who presents a progressively worsening dyspnea with cyanosis. The diagnosis of HPS was retained for this patient, after eliminating other causes of dyspnea and a respiratory support (oxygen therapy) was implemented awaiting the LT. The diagnosis of HPS should be suspected in cases of dyspnea in cirrhotic patients, in order to set the indication for treatment in a timely manner.

Key words: *dyspnea, hepatopulmonary syndrome, cirrhosis, contrast echocardiography.*

Résumé

Le syndrome hépatopulmonaire (SHP) peut accompagner toute hépatopathie quelle que soit son origine. L'échocardiographie de contraste qui montre la dilatation vasculaire intrapulmonaire est l'examen clé du diagnostic. Le traitement curatif repose sur la transplantation hépatique (TH). Nous rapportons ici le cas d'un jeune homme, porteur d'une cirrhose cryptogénétique et présentant une dyspnée d'aggravation progressive avec cyanose. Le diagnostic de SHP a été posé chez ce patient après avoir éliminé toute autre cause de dyspnée et une assistance respiratoire a été instaurée en attente de la TH. Le diagnostic de SHP devrait être évoqué en cas de dyspnée chez le cirrhotique, afin de poser l'indication du traitement au moment opportun.

Mots clés : *dyspnée, syndrome hépatopulmonaire, cirrhose, échocardiographie de contraste.*

Introduction

La survenue d'une dyspnée chez les patients suivis pour hépatopathie peut poser un problème diagnostique. Cette dyspnée est le plus souvent rattachée à une pathologie cardiaque ou pleuro-pulmonaire, notamment l'hydrothorax du cirrhotique. Le syndrome hépatopulmonaire (SHP) est une complication souvent méconnue, observée dans 5 à 30% des cas chez le cirrhotique ^[1, 2, 3, 4].

Observation clinique

Nous rapportons ici le cas d'un jeune homme âgé de 27 ans, porteur d'une cirrhose cryptogénétique associée à une maladie cœliaque. La maladie cœliaque a été diagnostiquée à l'âge de 7 ans, révélée par un tableau de diarrhée chronique associée à un retard staturo-pondéral. Un régime sans gluten a été préconisé mais non suivi par le patient. La cirrhose a

été découverte en avril 2013, lors d'une hospitalisation pour troubles de la conscience rapidement résolutive rattachés à une encéphalopathie hépatique. Les examens radiologiques et endoscopiques ont conclu à un syndrome d'hypertension portale (HTP) par bloc intrahépatique. Le bilan étiologique n'a permis de retenir aucune étiologie. Des bêtabloquants lui ont été prescrits au long cours à type d'Avlocardyl® LP à raison de 160 mg/j. Le patient a été admis en juin 2014 au service d'Hépatologie pour exploration d'une dyspnée de repos évoluant depuis une année de façon progressive et s'exacerbant à l'effort. L'examen clinique lors de l'admission montrait un faciès «sénile» avec des signes d'insuffisance respiratoire chronique: un tirage sus-sternal, une cyanose péribuccale (Figure 1) et un hippocratisme digital avec cyanose unguéale (Figure2).



Figure 1 : visage sénile, cyanose péribuccale



Figure 2 : hippocratisme digital, cyanose unguéale

Durant l'hospitalisation, il avait été constaté que la dyspnée présentée par le patient était soulagée par le décubitus dorsal. La palpation abdominale a permis de déceler une splénomégalie type III. La flèche hépatique mesurait 10 cm. À l'examen cardio-vasculaire, le pouls était régulier et perçu de façon bilatérale et symétrique. À l'auscultation cardiaque, les bruits du cœur étaient bien frappés, sans souffle ni bruits

surajoutés. A l'auscultation pleuro pulmonaire, le murmure vésiculaire était perçu de façon bilatérale et symétrique au niveau des deux champs pulmonaires. Concernant le bilan biologique, la formule numération sanguine avait révélé un hypersplénisme avec une leucopénie à 2900 éléments/mm³, une thrombopénie à 89000 éléments /mm³. Le taux d'hémoglobine était normal à 13g/dl; L'exploration fonctionnelle hépatique avait décelé une insuffisance hépatocellulaire avec un taux de prothrombine à 38%, une discrète cytolyse portant sur les TGO à 63 UI/l, alors que les TGP étaient normales à 29UI/l, une cholestase avec un taux de bilirubine Totale à 44mg/l (N<10mg/l) et conjuguée à 18mg/l, un taux de PAL à 332UI/l (1.5N) et des GGT à 89 UI/l (1.5N).

La fonction rénale était correcte : urémie à 0.25g/l, créatininémie à 5 mg/l, ionogramme sanguin normal avec une natrémie à 138mmol/l et une kaliémie à 3.4mmol/l. L'électrophorèse des protéines montrait une légère hypoalbuminémie à 31g/l et une élévation des bêta-globulines et des gammaglobulines, avec un taux d'alpha1globulines normal. Le bilan étiologique de la cirrhose est revenu négatif, à savoir : les sérologies virales B et C, le bilan d'auto immunité (Anticorps antinucléaire, anti muscle lisse, anti mitochondrie, anti LKM1) et le bilan martial. Le bilan cuprique était perturbé avec une cuprémie et une céruléoplasmine basses, rattachées à l'insuffisance hépatocellulaire ; la cuprurie des 24h était normale. Les sérologies coeliaques étaient positives avec Anticorps (Ac) anti-endomysium positif à 1/320 et Ac anti-réticuline positif à 1/320.

Au terme de ces bilans, le diagnostic de cirrhose cryptogénétique classée CHILD B8, associée à une maladie coeliaque avait donc été retenu. L'exploration de la dyspnée a montré une saturation en oxygène à l'air libre très basse à 70% ; avec à l'étude des gaz du sang une alcalose respiratoire compensée avec un pH normal à 7,43, une hypoxémie à 46,6mmHg, une hypocapnie à 27,1mmHg et un taux de bicarbonates bas à 18,4mmol/l. L'exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) était sans anomalie. La radiographie pulmonaire de face était sans particularité : absence d'épanchement pleural, de troubles de la ventilation ou d'image pleuro-pulmonaire. La tomodynamométrie thoracique avait révélé la présence de ganglions médiastinaux hilaires bilatéraux. L'échocardiogramme était normal. A l'échocardiographie trans-thoracique, le péricarde était sec, les cavités cardiaques n'étaient pas dilatées, la fraction d'éjection (FE) était correcte à 57% et la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPS) légèrement augmentée à 30mmHg.

L'ensemble des explorations cardiaques et pleuro-pulmonaires visant à rechercher une étiologie de la dyspnée étant revenu sans orientation étiologique, et après avoir écarté un syndrome porto-pulmonaire sur les arguments suivants : absence d'une hypertension artérielle pulmonaire franche et d'une dilatation des cavités droites, un syndrome hépatopulmonaire a été suspecté et une échocardiographie de contraste (ECC) a alors été réalisée, montrant des dilatations vasculaires intra-pulmonaires. (Figure 3)

Devant la triade ; hépatopathie, troubles de l'oxygénation et anomalie vasculaire pulmonaire, le diagnostic de SHP a été retenu. Le patient a été proposé pour une transplantation hépatique (TH) à donneur vivant, l'oncle paternel du patient a été retenu comme donneur potentiel. Dans l'attente de la greffe, une assistance respiratoire à domicile a été mise en place.

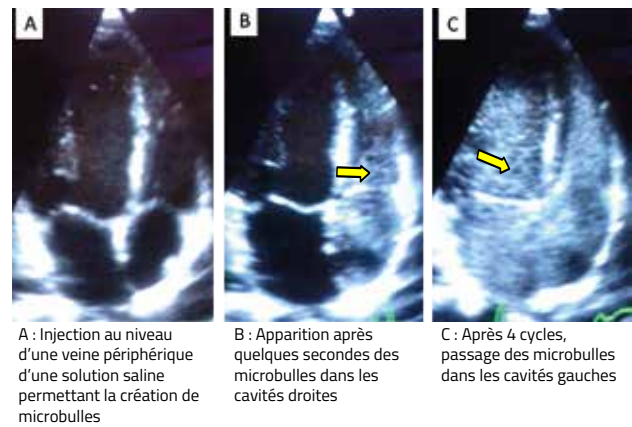


Figure 3. Échocardiographie trans-thoracique

Discussion

Le syndrome hépatopulmonaire (SHP) est une complication vasculaire souvent retrouvée au cours des hépatopathies. 20% des adultes cirrhotiques en attente de transplantation hépatique, présentent une hypoxémie infraclinique qui pourrait être rattachée à un SHP [5] Le SHP est défini par la présence d'une hépatopathie, généralement chronique, d'un défaut d'oxygénation avec une augmentation du gradient alvéolo-artériel en O₂ >15mmHg (>20mmHg pour un patient âgé de plus de 65ans) et d'une dilatation vasculaire intrapulmonaire. [6] L'algorithme de la Figure 4 résume la conduite à tenir devant une hypoxémie chez un patient atteint d'une pathologie hépatique. [7]

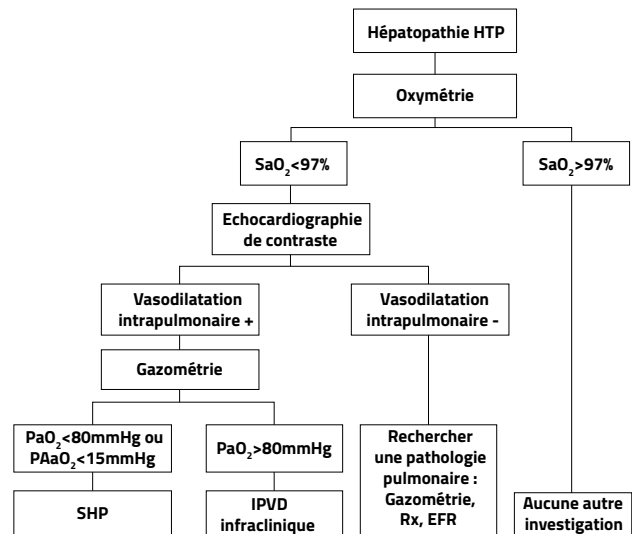


Figure 4 : Algorithme d'évaluation de l'hypoxémie chez les patients porteurs d'hépatopathies [7]

La physiopathologie du SHP est complexe et mal connue, elle serait rattachée à une vasodilatation ainsi qu'à une angiogénèse intrapulmonaire localisée, entraînant des troubles des rapports ventilation/perfusion et de la diffusion de l'oxygène. Ces anomalies vasculaires seraient dues à une hyperproduction de monoxyde d'azote (NO) et de monoxyde de carbone (CO) liée à la surexpression d'une NO synthétase endothéliale (NOS_e) pulmonaire, à l'induction d'une NO synthase (NOS_i) macrophagique et/ou à la surexpression d'une hème oxygénase-1 au niveau des macrophages intravasculaires pulmonaires, retrouvées chez les rats cirrhotiques. [5][8]. Le SHP peut survenir sur toutes les hépatopathies quelles que soient leurs étiologies et le stade évolutif de la maladie. [9] [2] [10]

L'hépatopathie sous-jacente peut être aussi bien aiguë que chronique, avec ou sans HTP.^{[5][7][19]} Notre patient a une cirrhose compensée classée CHILD B8. Cliniquement, le SHP se manifeste essentiellement par des troubles de l'oxygénation à type de dyspnée avec orthodéoxie (diminution de la PaO₂ de 5% ou 4mmHg lors du passage à la position debout) se traduisant par une platypnée. Les autres signes sont en rapport avec l'insuffisance respiratoire chronique : hippocratisme digital, cyanose et tirage thoracique; tous ces symptômes ont été retrouvés dans le cas clinique que nous avons rapporté. Cette symptomatologie est expliquée par la diminution de la perfusion au niveau des bases pulmonaires où prédomine la dilatation vasculaire. L'hypoxémie peut être classée comme très sévère, sévère, modérée ou minime pour une PaO₂ respectivement inférieure à 50 mm Hg, entre 50 et 59 mm Hg, entre 60 et 80 mm Hg et supérieure à 80mmHg^[6]; notre patient présentait une hypoxémie très sévère. @vLa mise en évidence de ces anomalies vasculaires se fait grâce à l'échocardiographie de contraste. Cet examen représente le « gold standard » pour le diagnostic de SHP en raison de sa simplicité et de son innocuité. Elle consiste en l'injection par voie périphérique d'une solution saline préalablement agitée de sorte à ce qu'il y ait constitution de microbulles d'un diamètre de 10µm environ. La visualisation de ces microbulles au niveau des cavités gauches 3 à 6 cycles après leur apparition à droite, témoigne d'une dilatation vasculaire intrapulmonaire^[8]. La scintigraphie pulmonaire de perfusion, avec injection de macro-agrégats d'albumine marqués au Tc99m permet de quantifier le shunt, tandis que l'angiographie pulmonaire permet de l'objectiver^[11,12]; cependant ces deux méthodes sont considérées comme invasives et peu contributives au diagnostic.^[13]

L'aggravation de l'hypoxémie est progressive et rapide, et ce indépendamment de l'évolution de la maladie hépatique (diminution de la PaO₂ de 5 mm de mercure par an).^[14] Plusieurs traitements médicaux ont été proposés et testés: poudre d'ail, bleu de Méthylène, aspirine, somatostatine, bêtabloquants, pentoxyphilline et inhalation de NO; aucun résultat probant n'a été noté.^{[1][5][7]} La pose de TIPS a été tentée, mais les données sont très limitées. Un risque d'exacerbation de l'hypercinésie circulatoire, d'augmentation de la vasodilatation pulmonaire et d'aggravation du SHP ont été notés^[15]. La transplantation hépatique est le seul traitement ayant montré ses preuves, avec une amélioration notable voire une disparition des troubles de l'oxygénation en post opératoire dans plus de 85% des cas^[16]. Les deux principaux facteurs influençant la mortalité post-transplantation hépatique sont une PaO₂ inférieure à 50mmHg et un shunt isotopique supérieur à 20 % en pré-TH^[1]. La survie à 5 ans sans TH est de 23 %.^{[14][17][18]} L'oxygénothérapie reste une bonne alternative en attente de la transplantation.

Conclusion

Le SHP est une complication souvent méconnue, de ce fait sous-évaluée, et son mécanisme est complexe, incomplètement élucidé. Son diagnostic est facile, reposant sur une simple échocardiographie de contraste. Le SHP doit être évoqué devant toute dyspnée sur hépatopathie chronique, afin d'instaurer une oxygénothérapie, dans l'attente d'une greffe hépatique qui reste le seul traitement curatif pour cette affection.

Références

1. Machicao et Al. Pulmonary Complications In Chronic Liver

Disease. *Hepatology* 2014, Vol 59 (4);

2. Fallon MB, Krowka MJ, Brown RS, Trotter JF, Zacks S, Roberts KE, Shah VH, Kaplowitz N, Forman L, Wille K, et al. Impact of hepatopulmonary syndrome on quality of life and survival in liver transplant candidates. *Gastroenterology* 2008; 135: 1168-1175.

3. Krowka MJ, Tajik AJ, Dickson ER, Wiesner RH, Cortese DA. Intrapulmonary vascular dilatations (IPVD) in liver transplant candidates: screening by two-dimensional contrast-enhanced echocardiography. *Chest* 1990; 97: 1165-1170.

4. Schenk P, Fuhrmann V, Madl C, Funk G, Lehr S, Kandel O, Müller C. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and predictive value of various cut offs for arterial oxygenation and their clinical consequences. *Gut* 2002; 51: 853-859.

5. T. Thevenota et al. Hepatopulmonary syndrome. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*,2009;33 : 565-579

6. Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ, Hervé P, Fallon MB. Pulmonaryhepatic vascular disorders (PHD): on behalf of the ERS Task Force on Pulmonary-Hepatic Vascular Disorders (PHD) Scientific Committee. *Eur Respir J* 2004; 24: 861-880

7. David G. Koch, Michael B. Fallon. Hepatopulmonary syndrome. *Clin Liver Dis* 2014 ; 18 ; 407-420

8. Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ. Hepatopulmonary Syndrome. *A Liver-Induced Lung Vascular Disorder*. *N Engl J Med* 2008; 358: 2378-87)

9. Krowka MJ, Wiseman GA, Burnett OL, Spivey JR, Therneau T, Porayko MK, Wiesner RH. Hepatopulmonary syndrome: a prospective study of relationships between severity of liver disease, PaO(2) response to 100% oxygen, and brain uptake after (99m)Tc MAA lung scanning. *Chest* 2000; 118: 615-624

10. Deberaldini M, Arcanjo AB, Melo E, da Silva RF, Felício HC, Arroyo PC Jr, Duca WJ, Cordeiro JA, da Silva RC. Hepatopulmonary syndrome: morbidity and survival after liver transplantation. *Transplant Proc* 2008; 40: 3512-3516.

11. Abrams GA, Jaffe CC, Hoffer PB, Binder HJ, Fallon MB. Diagnostic utility of contrast echocardiography and lung perfusion scan in patients with hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 1995; 109: 1283-1288

12. Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: implications for liver transplantation. *Clin Chest Med* 2005; 26: 587-97.

13. Abrams GA, Nanda NC, Dubovsky EV, Krowka MJ, Fallon MB. Use of macroaggregated albumin lung perfusion scan to diagnose hepatopulmonary syndrome: a new approach. *Gastroenterology* 1998; 114: 305-10

14. Swanson KL, Wiesner RH, Krowka MJ. Natural history of hepatopulmonary syndrome: impact of liver transplantation. *Hepatology* 2005; 41: 1122-1129

15. Therapondos G, Wong F. Miscellaneous indications for transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 1161-6.

16. Lange PA, Stoller JK. The hepatopulmonary syndrome. Effect of liver transplantation. *Clin Chest Med* 1996; 17: 115-23.

17. Arguedas MR, Abrams GA, Krowka MJ, Fallon MB. Prospective evaluation of outcomes and predictors of mortality in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation. *Hepatology* 2003; 37: 192-7

18. Taille C, Cadranel J, Bellocq A, Thabut G, Soubrane O, Durand F, et al. Liver transplantation for hepatopulmonary syndrome: a ten-year experience in Paris, France. *Transplantation* 2003; 75: 1482-9, 1446-7.

19. Regev A, Yeshurun M, Rodriguez M, Sagie A, Neff GW, Molina EG, et al. Transient hepatopulmonary syndrome in a patient with acute hepatitis A. *J Viral Hepat* 2001; 8: 83-6.

Gastronews

Nawel AFREDJ

Service d'Hépatologie CHU Mustapha
E-mail nawel.afredj@gmail.com

IPP et risque d'infarctus du myocarde, une affaire à suivre ...

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), médicaments largement prescrits en pathologie digestive, sont connus pour leur efficacité et surtout leur innocuité. Ces médicaments jusque là dénués d'effets secondaires, sont souvent pris en automédication, en dehors de toute prescription médicale. En 2009, il a été démontré que les IPP pouvaient réduire l'efficacité des antiagrégants plaquetaires chez des patients aux antécédents de syndrome coronaire aigu, via une interaction avec le cytochrome P450 2C19. Le risque inhérent à la prise de ce médicament dans la population générale n'avait jamais encore été évalué, avant cette publication en juin 2015, par une équipe de STANFORD. USA et qui suggère qu'il y aurait un risque d'infarctus du myocarde (IDM) lié à la prise d'IPP.

2.9 Millions de patients, dont l'âge moyen était de 54 ans et pour lesquels des IPP ont été prescrits pour reflux gastro-œsophagien depuis 1994, ont été analysés par une méthode d'exploration des données « data-mining analysis ». Le risque d'IDM chez ces patients était multiplié par 1.6 [IC 95% 1.09–1.24] par rapport à la population générale, et persistait chez les moins de 55 ans : multiplié par 1.25 [IC 95% 1,10 - 1,41]. Ce risque a été évalué selon le type d'IPP prescrit et comparé à un groupe de patients traités par anti-H2. 1.8 millions de patients ont donc été suivis de façon prospective durant 2 ans. L'analyse en fonction de chaque IPP a montré un risque de 1,08 pour l'ésoméprazole et de 1,34 pour le pantaprazole. La mortalité liée à un accident cardio-vasculaire était multipliée par 2 (HR = 2.00; IC95% [1.07–3.78]; P = 0.031) chez les patients sous IPP, en excluant ceux traités par clopidogrel. Ce risque cardio-vasculaire n'a pas été retrouvé avec les anti-H2. La limite de cette étude selon ses auteurs, est qu'il est probable que certains patients aient été traités à tort pour RGO alors qu'il s'agissait de symptômes coronariens atypiques. L'hypothèse physiopathologique soulevée est que les IPP pourraient altérer l'endothélium vasculaire, via une anomalie du métabolisme du NO (monoxyde d'Azote). Il en résulte une augmentation des résistances vasculaires, une inflammation de la paroi endothéliale et un risque accru de thrombose.

En conclusion, les IPP seraient liés à un sur-risque cardio-vasculaire dans la population générale, indépendamment de la prise de clopidogrel et des facteurs de risque liés à l'âge. D'autres études prospectives randomisées, après exclusion de tous les facteurs confondants au préalable, sont attendues.

Nigam H. Shah, Paea LePendu, Anna Bauer-Mehren, Yohannes T.Ghebremariam, Srinivasan V.Iyer, Jake Marcus, Kevin T. Nead, John P.Cooke, Nicholas J.Leeper. Proton Pump Inhibitor usage and the Risk of Myocardial Infarction in the General

Population. PLoS ONE 2015, 10(6):e0124653. DOI:10.1371/journal.pone.0124653 June 10, 2015

Le traitement au long cours par analogues nucléosidiques de la cirrhose virale B compensée préviendrait l'apparition de varices œsophagiennes!

Le bénéfice de la suppression de la réplication virale par analogues nucléosidiques au cours des hépatopathies chroniques virales B n'est plus à démontrer. En effet, ce traitement est à l'origine d'une réduction de la fibrose hépatique, du risque de décompensation de la cirrhose, de l'incidence du carcinome hépatocellulaire (CHC) et d'une amélioration de la survie globale des patients; cependant peu de données existent concernant l'impact de ce traitement sur l'apparition ou l'évolution des varices œsophagiennes (VO), qui sont un marqueur d'évolutivité de l'hépatopathie virale B. L'incidence d'apparition des VO dans la cirrhose, toutes étiologies confondues et en dehors de tout traitement est de 10% par an, et l'incidence de progression de la taille des VO varie de 5 à 30% par an.

107 patients porteurs d'une cirrhose virale B Ag Hbe (-), traités par analogues nucléosidiques (Lamivudine, Lamivudine-Adéfovir ou Ténofovir pour les LAM-Résistants) ont été inclus. Le diagnostic de cirrhose était basé sur la biopsie hépatique dans 79% des cas (n=84). Il s'agissait d'une cirrhose CHILD A dans 93% des cas. La durée moyenne de traitement était de 12 ans avec des extrêmes allant de 2 à 17 ans. 95% des patients avaient une charge virale indétectable. Le suivi endoscopique des patients a été réalisé selon le protocole standardisé recommandé par le groupe de BAVENO, à savoir une EOGD tous les 2-3 ans en l'absence de VO à l'endoscopie initiale et tous les 1 à 2 ans en présence de VO grade (I). Au total, 414 endoscopies œsogastroduodénales (EOGD) ont été réalisées chez ces patients. De plus un dépistage du CHC a été systématiquement réalisé.

Les patients ayant des VO grade ≥ (II), ou ayant un antécédent d'hémorragie liée à l'HTP ont été exclus. 27 patients avaient des VO grade (I) à l'inclusion, dont 18 (66%) ont régressé sous traitement (résultat confirmé par 2 endoscopies successives). Les VO grade (I) ont persisté dans 8 cas et progressé dans 1 cas. Dans les autres cas qui avaient une EOGD normale au départ (n=80), des VO sont apparues, de novo, dans 6 cas. L'incidence cumulée d'apparition des VO à 12 ans était de 10% [IC 95%: 5-20%]. Au total, 7 patients ont présenté des VO de novo ou une progression des VO. Chez ces patients, un échappement virologique ou un CHC ont été notés dans 6 cas (6/7, 86%). Par ailleurs, l'incidence cumulée de CHC à 12 ans était de 33% [IC 95%: 24%-42%]. La survie globale et l'incidence cumulée de perte de l'Ag Hbs à 12 ans étaient de 76% [IC 95%: 67%-83%] et de 8% [IC 95%: 4%-17%] respectivement. En conclusion, nous pouvons retenir de ce travail que la suppression virologique prolongée par les analogues au cours de la cirrhose virale B compensée induit une régression des petites VO et prévient l'apparition de novo des VO. Selon les auteurs de cet article, ces résultats doivent être confirmés par une étude à plus large effectif, afin d'identifier des facteurs prédictifs d'appari-

tion des VO, ce qui pourrait modifier la stratégie de surveillance endoscopique chez ces patients. Ces résultats concernant l'évolution des VO ont été couplés avec une régression de la fibrose hépatique moyenne des patients sous traitement. Il aurait été intéressant, bien que difficile à réaliser et à reproduire en pratique, de confirmer ces résultats par la mesure du gradient de pression porto-sushépatique.

Lampertico, P, Invernizzi F, Viganò M, Loglio A, Mangia G, Facchetti F, Primignani M, Jovani M, Iavarone M, Fraquelli M, Casazza G, De Franchis R, Colombo M. The long-term benefits of nucleos(t)ide analogs on esophageal varices in compensated HBV cirrhotics with no or small esophageal varices: A 12-year prospective cohort study, Journal of Hepatology (2015), doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.06.006>.

Echos de l'ASCO 2015: carcinome hépatocellulaire

Nouvelle perspective thérapeutique pour le carcinome hépatocellulaire (CHC): le nivolumab, molécule validée pour le cancer du poumon à petites cellules et le mélanome, a été testée pour le CHC. Dans un travail présenté à l'ASCO 2015 (American Society of Clinical Oncology) par l'équipe de l'USC Norris Comprehensive Cancer Center en Californie, des patients atteints de CHC au stade de métastases ont été traités par le nivolumab, anticorps monoclonal IgG4 ayant pour cible le récepteur à la PD-1 (Programmed cell death protein 1). La surexpression de PD-1 est un facteur de mauvais pronostic au cours du CHC. 41 patients atteints de cirrhose CHILD-PUGH < B7, compliquée de CHC diffus (métastases extra-hépatiques ou thrombose porte tumorale) dans 73% des cas, avec non réponse, ou intolérance au sorafenib dans 77% des cas, ont été inclus dans cette étude interventionnelle de phase I/II. Les patients ayant une infection virale B, B+D ou C active et les patients présentant des métastases cérébrales ont été exclus de l'étude.

Ces patients ont reçu le nivolumab à différentes doses, de 0.1 – 10 mg/kg par voie intraveineuse tous les 15 jours pendant au moins 2 ans. Les objectifs de ce travail étaient d'évaluer la tolérance et l'efficacité de la molécule en se basant sur les critères RECIST, et de rechercher la dose thérapeutique efficace. La réponse au traitement a été évaluée chez 39 patients ; le taux de réponse complète était de 5% (n=2) et le taux de réponse partielle de 18% (n=7). 12 patients sont sortis de l'étude après avoir présenté une progression de la maladie, 18 patients sont restés stables sous traitement. 71% des patients (n=29) ont présenté des effets indésirables,

GRADE 3/4 dans 17%, à type d'hypertransaminasémie (15-17%), rash cutané (17%), élévation de la lipasémie (15%) et de l'amylasémie (12%). Le taux de survie à 12 mois était de 72%. Il s'agit là d'une étude de phase I/II dont l'objectif principal est la tolérance, cependant les résultats obtenus semblent intéressants. En effet, cette étude a montré un taux de survie à 12 mois nettement supérieur à celui obtenu avec le sorafenib (30% à 12 mois) et aucun décès relatif au traitement n'a été enregistré. Une autre étude incluant un nombre plus conséquent de patients est attendue. Affaire à suivre ...

Anthony B. El-Khoueiry. Nivolumab in HCC and Pembrolizumab in Tumors with Mismatch Repair Deficiency. Data from a phase I/II study. 2015 ASCO Annual Meeting. Abstract LBA101.

Nouvelle méthode pour le calcul du volume hépatique standard dans la transplantation à donneur vivant.

Toutes les méthodes de calcul du volume hépatique standard (VHS) ou du volume hépatique total (VHT) utilisent la surface corporelle (SC) ou le poids, paramètres hautement variables selon les conditions du patient, notamment l'amaigrissement ou l'existence d'une ascite. Pour cela, un autre paramètre : la largeur thoracique a été évaluée, en partant du principe que le volume hépatique est corrélé au volume des autres organes, notamment le poumon et par conséquent la cage thoracique qui en est le contenant.

Le VHS et le VHT sont utilisés pour évaluer le volume hépatique nécessaire au receveur en transplantation hépatique à donneur vivant (THDV) ou pour évaluer le risque d'insuffisance hépatique après hépatectomie. Dans ce travail bi-centrique (Japon et Suisse), ont été colligés 180 donneurs de THDV à partir d'un centre japonais entre 2006 et 2013 et 160 patients d'origine suisse, ayant nécessité un scanner hépatique pour une pathologie extra-hépatique entre 2001 et 2014. Les paramètres suivants ont été relevés chez tous les patients : âge, sexe, poids, taille et largeur du thorax sur le scanner en inspiration profonde. Le VHS a été calculé selon la nouvelle formule : $203.3 - (3.61 \times \text{âge}) + (58.7 \times \text{largeur thoracique}) - (463.7 \times \text{ratio [1 = asiatique, 0 = Caucasiens]})$

Une cohorte de validation de 50 patients receveurs d'un greffon hépatique a été étudiée. La mesure du VHS selon l'ancienne formule utilisant la SC a été effectuée, pour servir de valeur comparative. Le volume du greffon et le ratio volume du greffon/VHS obtenus avec cette formule ont été corrélés de façon plus précise au taux de prothrombine postopératoire, qui est le reflet du degré d'insuffisance hépatique, donc de l'insuffisance du greffon, par rapport à ceux calculés avec les anciennes méthodes utilisant la SC ou le poids. Les limites de cette formule pourraient être l'existence d'une stéatose hépatique ou d'une volumineuse tumeur qui pourraient modifier le volume hépatique et la présence d'un hydrothorax chez le cirrhotique. En dehors de ces situations, les auteurs de cet article concluent en disant que cette nouvelle formule basée sur l'âge, la largeur thoracique et la race permet de prédire le volume hépatique pour la chirurgie hépatique et la THDV mieux que les autres formules jusque là utilisées.

Takashi Kokudo, Kiyoshi Hasegawa, Emilie Uldry, Yutaka Matsuyama, Junichi Kaneko, Nobuhisa Akamatsu, Taku Aoki, Yoshihiro Sakamoto, Nicolas Demartines, Yasuhiko Sugawara, Norihiro Kokudo, Nermin Halkic. A new formula for calculating standard liver volume for living donor liver transplantation without using body weight. J Hepatol. 2015 Jun 6. pii: S0168-8278(15)00384-0. doi: 10.1016/j.jhep.2015.05.026.

IMAGE COMMENTÉE

Carcinome hépatocellulaire fibrolamellaire

SA. Faraoun ^[1], ME. Boudjella ^[2], Y. Guerrache ^[1], C. Bouzid ^[3], K. Bentabak ^[3], SE. Bendib ^[1,4]

(1) Service d'imagerie médicale, Centre Pierre et Marie Curie, Alger

(2) Service de médecine interne, Hôpital de Kouba, Alger

(3) Service de chirurgie oncologique, Centre Pierre et Marie Curie, Alger

(4) Université Benyoucef Benkhedda, Alger

E-mail faraounsid@yahoo.fr

Résumé

Le carcinome hépatocellulaire fibrolamellaire est une affection rare ayant des caractéristiques cliniques et histo-pathologiques bien différentes de celles du carcinome hépatocellulaire (CHC). Actuellement, l'imagerie de contraste, en mode multiphasique, permet d'évoquer avec une bonne fiabilité le diagnostic de cette affection. Nous rapportons une observation d'un jeune patient de 19 ans, qui permet d'illustrer la place importante qu'occupe l'imagerie dans la stratégie diagnostique de CHC fibrolamellaire.

Abstract

Hepato cellular fibrolamellar carcinoma is a rare disorder with different pathological and clinical features comparing to classical hepatocellular carcinoma (HCC). Actually contrast imaging with multiphasic pattern gives a better diagnoses performance. We report a clinical case study about a young man 19 years old.

Observation

Il s'agit d'un jeune patient âgé de 19 ans sans antécédents particuliers, ayant présenté une douleur abdominale et une asthénie évoluant depuis un mois. L'examen clinique a retrouvé un patient en bon état général présentant une masse dure dans la région épigastrique. Biologiquement, l'hémogramme, le bilan hépatique et le bilan inflammatoire étaient normaux. Les marqueurs tumoraux, notamment le dosage de l'alpha fœtoprotéine, étaient négatifs. L'échographie a révélé la présence d'une volumineuse masse hépatique de 12 cm, d'aspect hyperéchogène hétérogène, occupant les segments III et IV du foie gauche, et siège d'une vascularisation artérielle au Doppler couleur. Au scanner multiphasique sans contraste, la lésion était hypodense et siège de fines calcifications (Figure 1a).

L'injection du produit de contraste a permis de montrer le caractère infiltrant, non encapsulé et lobulé de cette masse qui comprimait en arrière la tête du pancréas, le 2^{ème} duodénum et la veine cave inférieure. La phase artérielle (30 sec) était marquée par un rehaussement intense et hétérogène, délimitant des foyers hypodenses et peu vasculaires au sein de la tumeur. Ces foyers étaient d'aspect radiaire central évocateur de lésions de fibrose (Figure 1b). Aux phases portale (70 sec) et tardive (3mn), ce contingent fibreux était le siège d'une prise de

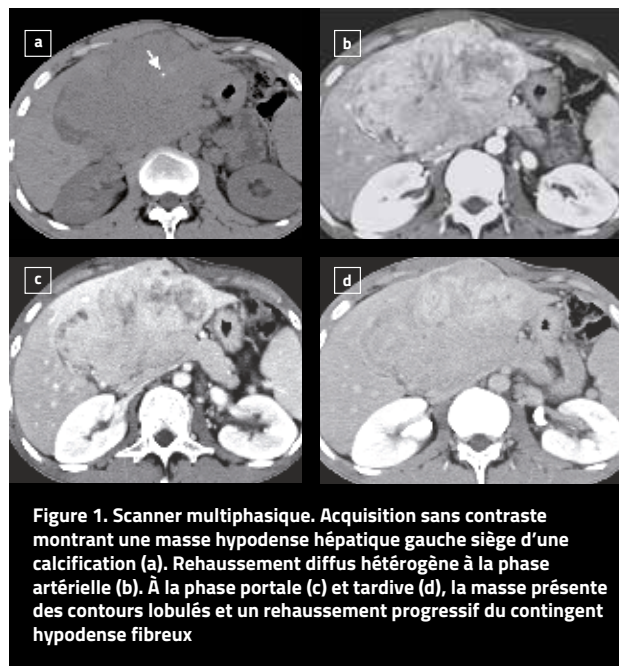
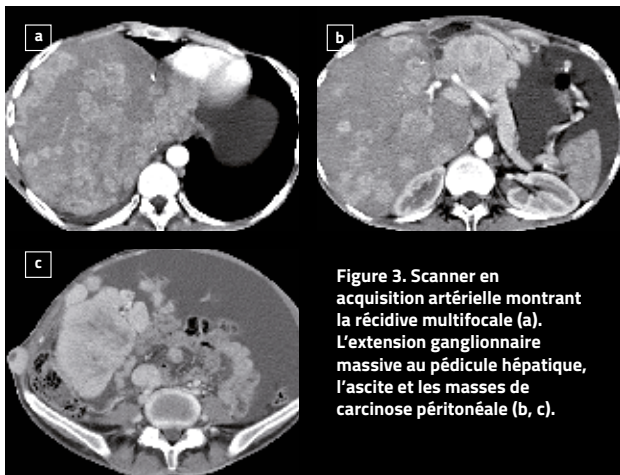


Figure 1. Scanner multiphasique. Acquisition sans contraste montrant une masse hypodense hépatique gauche siège d'une calcification (a). Rehaussement diffus hétérogène à la phase artérielle (b). À la phase portale (c) et tardive (d), la masse présente des contours lobulés et un rehaussement progressif du contingent hypodense fibreux



Figure 2. Pièce de résection hépatique gauche montrant la cicatrice centrale fibreuse blanchâtre.

contraste progressive (Figure 1c, d). Aucun signe de cirrhose ou d'hypertension portale n'a été noté. Devant le jeune âge du patient, la taille de la tumeur, la présence de calcifications et surtout d'une double composante tissulaire hypervasculaire et fibreuse centrale d'aspect cicatriciel radiaire, le diagnostic d'un carcinome hépatocellulaire fibrolamellaire a été retenu. Le patient a été



traité par hépatectomie gauche. L'étude macroscopique de la tranche de section, de la pièce opératoire, a objectivé une tumeur blanchâtre, lobulée, dure et comportant un important stroma fibreux en son sein (Figure 2). Les études histologiques et immuno-histochimique ont confirmé le diagnostic de CHC fibrolamellaire.

Le scanner de contrôle post opératoire, réalisé à un mois, n'avait pas montré d'anomalies particulières. Par contre, l'évolution à 3 mois a été marquée par une récurrence intrahépatique massive et multifocale (Figure 3a, b), associée à une carcinose péritonéale évoluée (Figure 3c).

Discussion

Décrit pour la première fois par HA Edmonson en 1956^[1], le CHC fibrolamellaire est une tumeur maligne rare qui représente 1 à 9 % des tumeurs malignes primitives hépatiques. Ses caractéristiques épidémiologiques, morphologiques et pronostiques sont différentes de celles du CHC traditionnel. Il survient habituellement chez des patients jeunes et représente 30 % des tumeurs malignes hépatiques primitives chez les sujets de moins de 20 ans^[2].

Il se distingue du CHC classique par l'absence de liens épidémiologiques avec les virus des hépatites B et C et par l'intégrité histologique du foie non tumoral^[3]. Le seul traitement curateur repose sur l'exérèse hépatique associée à une lymphadénectomie locorégionale, parfois élargie. La survie à 5 ans après résection carcinologique varie entre 40 et 76 %^[4].

En raison de son potentiel évolutif lent, la tumeur est souvent de grande taille (environ 12 cm) au moment du diagnostic^[5]. Ses signes révélateurs sont aspécifiques. Il s'agit le plus souvent de douleurs de l'hypocondre droit, parfois associées à une masse palpable à l'origine des signes de compression biliaire ou digestive. Plus rarement, le CHC peut être découvert fortuitement sur un examen d'imagerie réalisé pour différents motifs. Sur le plan biologique, l'élévation de l'alpha-foetoprotéine est rare (10 %), alors que les taux des autres marqueurs, tels que l'ACE et le CA125, sont exceptionnellement augmentés^[6].

Macroscopiquement, il s'agit d'une tumeur hépatique unique rarement encapsulée, aux contours lobulés et réguliers. Une cicatrice fibreuse intra-tumorale peut être notée dans 20 à 75 % des cas^[7]. A l'examen histo-pathologique^[8], la tumeur est composée de cordons d'hépatocytes malins, séparés par des travées fibreuses à distribution lamellaire dont la fusion conduit à la formation d'une cicatrice centrale. Les cellules tumorales sont de grande taille avec un cytoplasme éosinophile présentant de gros noyaux ovalaires. Celles-ci baignent dans un stroma fibreux abondant, organisé en bandes fibrolamellaires. L'immunohistochimie met en évidence une surexpression de cytokératines 7, 18, 19 et de la metalloprotéinase 2.

A l'échographie, l'aspect le plus caractéristique est celui d'une masse tissulaire, solide, d'aspect le plus souvent hyperéchogène et hétérogène, et siège d'une vascularisation de type artériel au Doppler pulsé et couleur^[9]. Les calcifications intra-lésionnelles sont rarement visibles en échographique. L'imagerie de contraste en technique multiphasique montre un aspect fortement évocateur du diagnostic de CHC. Celui-ci correspond à une lésion de grande taille, aux contours lobulés bien définis, d'aspect hypervasculaire à la phase artérielle. La cicatrice centrale, notée dans 71 % des cas^[10], apparaît hypodense aux acquisitions précoces avec un rehaussement progressif à la phase tardive. La présence d'adénopathies métastatiques locorégionales au moment du diagnostic est fréquente.

L'IRM, du fait d'une haute résolution en contraste, est la technique la plus fiable pour la caractérisation du CHC fibrolamellaire ; cette tumeur maligne étant hypo-intense en T1 et siège d'un hyper signal en T2. Sa cicatrice centrale, qui apparaît en hyposignal T1 et T2, se rehausse tardivement sur les acquisitions de plus de 3 minutes. Le principal diagnostic différentiel du CHC fibrolamellaire est l'hyperplasie nodulaire focale qui survient également sur un foie sain et chez de jeunes patients. Son rehaussement homogène à la phase artérielle, son aspect en iso signal T1 et l'aspect en hyper-signal T2 de la cicatrice centrale permettent de caractériser l'HNF et de la différencier du CHC fibrolamellaire. La chirurgie est la seule thérapie à visée curative du CHC fibrolamellaire^[11,12]. Lorsqu'elle est carcinologique, elle permet d'obtenir une survie à 5 ans dans 40 à 76 % des cas, alors que celle-ci est nulle en cas d'abstention thérapeutique^[13]. Le traitement chirurgical associe une résection hépatique souvent majeure et une lymphadénectomie locorégionale^[14].

Conclusion

Le diagnostic de CHC fibrolamellaire doit être systématiquement évoqué devant une tumeur unique, de grande taille, aux contours lobulés, survenant sur un foie sain et chez un jeune patient. L'imagerie de contraste, en mode multiphasique, apparaît bien corrélée à l'anatomopathologie, notamment dans la mise en évidence de la cicatrice centrale fibreuse.

Références

1. Edmondson HA. Differential diagnosis of tumors and tumor-like lesions of the liver in infancy and childhood. *Am J Dis Child* 1956 ; 91 : 168-86.
2. Kakar S, Burgart LJ, Batts KP, Garcia J, Jain D, Ferrell LD. Clinico- pathologic features and survival in fibrolamellar carcinoma: comparison with conventional hepatocellular carcinoma with and without cirrhosis. *Mod Pathol* 2005; 18: 1417-23.
3. McLarney JK, Rucker PT, Bender GN, Goodman ZD, Kashitani N, Ros PR. Fibrolamellar carcinoma of the liver: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 1999; 19: 453-71.
4. Hemming AW, Langer B, Sheiner P, Greig PD, Taylor BR. Aggressive surgical management of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg* 1997; 1: 342-6.
5. Yoshimi F, Asato Y, Amemiya R, Itabashi M, Nakamura K. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma in a Japanese man: report of a case. *Surg Today* 2002; 32: 174-9.
6. Torbenson M. Review of the clinicopathological features of fibrolamellar carcinoma. *Adv Anat pathol* 2007; 14 : 217-23.
7. Brandt DJ, Johnson CD, Stephens DH, Weilan H. Imaging of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 1988; 151: 295-9.
8. McLarney JK, Rucker PT, Bender GN, Goodman ZD, Kashitani N, Ros PR. Fibrolamellar carcinoma of the liver: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 1999; 19: 453-71.
9. McLarmey JK, Rucker PT, Bender GN et al. Fibrolamellar carcinoma of the liver: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 1999 ; 95: 453-71.
10. Gabata T, Matsui O, Kadoya M, Yoshikawa J, et al. Delayed MR imaging of the liver: correlation of delayed enhancement of hepatic tumors and pathologic appearance. *Abdomen Imaging* 1998; 23: 309-13.
11. Ringe B, Wittekind C, Weimann A, Tusch G, Pichlmayr R: Results of hepatic resection and transplantation for fibrolamellar carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 175: 299-305.
12. Starzl TE, Iwatsuki S, Shaw BW Jr, Nalesnik MA, Farhi DC, Thiel DHV. Treatment of fibrolamellar hepatoma with partial or total hepatectomy and transplantation of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 1986; 162: 145-8.
13. Stipa F, Yoon SS, Liau KH, Fong Y, Jarnagin WR, et al. Outcome of patients with fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2006 ; 106 : 1331-8.
14. Bismuth H, Houssin D, Castaing D. Major and minor segmentectomy "régliées" in liver surgery. *World J Surg* 1982; 6: 10-24.

INSTRUCTIONS AUX AUTEURS

Le Journal Algérien de Gastroentérologie (JAG) est l'organe officiel de la société Algérienne d'Hépatogastroentérologie et d'endoscopie digestive (SAHGEED). C'est un journal gratuit dans sa version papier et ultérieurement électronique, qui sera hébergé sur le site de la SAHGEED.

JAG assure la publication d'articles originaux, de mises au point, de cas cliniques et d'images endoscopiques commentées. Les auteurs devront s'engager à soumettre des articles non publiés ni soumis simultanément à d'autres revues. Avant publication, les articles seront revus par deux membres anonymes du comité de lecture (reviewers), qui s'engagent à remettre le texte et leurs observations, sans modification du texte original dans un délai de 15-30 jours. Les commentaires seront recueillis par la rédaction qui les transmettra aux auteurs. Les membres de la rédaction peuvent solliciter un reviewer international pour la révision du manuscrit. L'envoi de lettres à la rédaction est possible et encouragé par le comité de rédaction. Elles seront également soumises à une révision avant publication.

Format du manuscrit

- Titre : en français et en anglais
- Coordonnées de l'auteur : doivent figurer les : nom, prénoms, adresse (service d'origine, ville, pays) de l'auteur et des co-auteurs.

Le mail de l'auteur est indispensable, son numéro de téléphone est facultatif.

Exemple : N. Abdelmoumen¹, F. Talbi², A. Maloum²

1. Service de Gastroentérologie CHU de Annaba
2. Service de radiologie, CHU de Annaba

- Abstract : pour les articles originaux et les mises au point. Il doit être rédigé en français et en anglais et ne doit pas dépasser les 350 mots. Il sera rédigé selon le plan suivant pour les articles originaux :
 - o Introduction et buts de l'étude
 - o Patients et méthodes / matériel et méthodes
 - o Résultats
 - o Conclusion

- 3 à 5 mots clés doivent figurer à la fin de l'abstract. Ils seront sélectionnés par l'auteur à partir de l'index MEDICUS
- L'article doit être rédigé en français (Format Word, calibre, police 12). Les abréviations seront mises entre parenthèses à la première apparition dans le texte. Elles seront ensuite reprises sous la même forme dans l'ensemble de l'article. Les noms des médicaments doivent figurer selon la Dénomination Commune Internationale. Si le nom commercial est cité, il doit être suivi de la mention ®
- Les tableaux et figures avec légendes doivent être insérés dans un fichier à part. Les légendes doivent figurer

en dessous des tableaux. Des numéros seront attribués à chaque tableau et figure et reportés dans le texte entre parenthèses (Figure 1, tableau 1). Le nombre de tableaux doit être limité à 5, de même que pour les figures, sauf s'il s'agit d'un article d'endoscopie ou d'imagerie.

- Références bibliographiques : selon les recommandations de « International Committee of Medical Journal Editors », les références doivent être indiquées par un chiffre entre crochets, en exposant, correspondant à leur ordre d'apparition dans le texte.

L'abstract, les résultats et la conclusion ne comportent pas de références. Tous les auteurs doivent y figurer. Les titres des revues scientifiques seront abrégés selon les normes de l'index MEDICUS. Le PMID ou le DOI peuvent aussi être précisés, lorsqu'ils sont disponibles. Exemples :

o El Younsi. S, Nassif. T, Kuoch. Et al. Association de Syndrome de Budd-Chiari et maladie cœliaque. Gastroentérol Clin Biol 2003;27:236-7. [PMID : 12658136].

o Manzano ML, Garfia C, Manzanares J et al. Coeliac disease and Budd-Chiari syndrome: an uncommon association. Gastroenterol Hepatol 2002;25:159-61 [PMID : 11864539].

- Particularités selon le type de la publication:

o L'article original doit comporter les chapitres suivants: Introduction où seront précisés les buts du travail, patients et méthodes ou matériel et méthodes, résultats, discussion et conclusions. L'auteur doit mentionner ses conflits d'intérêt et préciser que son étude a été réalisée après accord du comité d'éthique. Le nombre de références ne doit pas dépasser 100.

o La mise au point doit également être précédée d'un abstract, avec des mots clés. Le nombre de références ne doit pas dépasser 150.

o Dans le cas clinique, l'auteur doit rédiger une discussion avec revue de la littérature qui fera suite à la présentation de l'observation clinique. Elle sera succincte, en rapport avec le cas publié. Le nombre de références doit être limité à 20.

o L'image endoscopique ou radiologique sera commentée par l'auteur avec revue courte de la littérature. Le nombre d'images doit être limité à 2 et le nombre de références à 10.

Envoi des manuscrits

les manuscrits doivent être envoyés à l'adresse suivante: : journal.gastro@gmail.com

L'article, les références, les figures et tableaux doivent être envoyés dans des fichiers séparés, au mieux dans un dossier compressé (zipé).

Les figures doivent être envoyées dans des fichiers séparés.

PEGASYS® (PEGINTERFERON ALFA 2A) 180mcg/0.5ml. PEGASYS® Composition *Principe actif* : Peginterféron alfa-2a à 180 µg, d'un poids moléculaire moyen d'environ 60'000 daltons. Le peginterféron alfa-2a est un interféron alfa-2a recombinant fabriqué par génie génétique dans *Escherichia coli* et conjugué à du 1-monométhoxy-polyéthylène glycol. *Excipients* 1 seringue préremplie contient: natrii chloridum; polysorbatum 80 (produit à partir de maïs génétiquement modifié); natrii acetat; acidum aceticum glaciale; agent conservateur: alcohol benzilylicus (5,0 mg); aqua ad injectabilia pro 0,5 ml.

Forme galénique et quantité de principe actif par unité. Seringues préremplies à 180 µg d'interféron alfa-2a pégylé dans 0,5 ml. Pegasys se présente sous forme de solution limpide, incolore à légèrement jaune. **Indications/Possibilités d'emploi Hépatite chronique C** Traitement de l'hépatite chronique C chez l'adulte. L'association de Pegasys et de ribavirine est indiquée chez les patients encore non traités. Les patients ne doivent pas présenter de décompensation hépatique et l'hépatite chronique C doit être attestée par des marqueurs sériques (anticorps anti-VHC, ARN du VHC). En règle générale, il convient que le diagnostic soit confirmé par un examen histologique. Lorsque Pegasys est administré en association avec la ribavirine, il convient de consulter aussi l'information professionnelle sur la ribavirine. La monothérapie est indiquée en cas d'intolérance ou de contre-indication à la ribavirine. Elle a permis d'obtenir des taux de réponse et de maintien de la réponse similaires à ceux observés avec le traitement combiné. **Posologie/Mode d'emploi** : Le traitement doit être exclusivement instauré par un médecin ayant l'expérience du traitement de l'hépatite C. Les interférons peuvent entraîner une fatigue inhabituelle. Si le patient s'injecte lui-même le médicament, il convient de le faire avant le coucher. **Posologie usuelle** : Hépatite chronique C Lors de monothérapie par Pegasys ou de traitement associé Pegasys à la ribavirine administrée par voie orale, la dose recommandée de Pegasys est de 180 µg par voie sous-cutanée une fois par semaine au niveau de l'abdomen ou de la cuisse. La dose de ribavirine lors de traitement associé avec Pegasys dépend du génotype viral: elle est de 800 mg/jour p.o. en présence du génotype 2 ou 3 et de 1000-1200 mg/jour p.o. en présence du génotype 1, en fonction du poids corporel (voir tableau 1). La prise de ribavirine doit toujours avoir lieu avec les repas. **Durée du traitement lors d'hépatite chronique C.** La durée du traitement combiné de l'hépatite C chronique, en association avec la ribavirine, dépend du génotype viral. Chez les patients infectés par un VHC de génotype 1 et chez qui l'ARN du VHC est détecté à la semaine 4, le traitement devrait être poursuivi pendant 48 semaines indépendamment de leur charge virale avant le traitement. Les durées de traitement de 16 semaines peuvent être envisagées chez les patients présentant une infection par le génotype 2 ou 3 ayant présenté une faible charge virale (LVL) initiale (<800'000 UI/ml) ou par le génotype 4, devenus négatifs pour l'ARN du VHC à la semaine 4 et qui le restent jusqu'à la semaine 24. Une durée globale de traitement de 24 semaines pourrait toutefois s'accompagner d'un pourcentage de rechute plus élevé qu'après un traitement de 48 semaines. Chez ces patients, la décision concernant la durée de traitement devrait également prendre en considération la tolérance du traitement combiné ainsi que d'autres facteurs influençant le pronostic tels que l'importance de la fibrose. C'est avec encore davantage de prudence que la décision de raccourcir la durée de traitement devrait être envisagée lorsqu'il s'agit de patients infectés par un VHC de génotype 1 et à charge virale initiale élevée (HVL) (>800'000 UI/ml), devenus négatifs pour l'ARN du VHC à la semaine 4 et qui le restent jusqu'à la semaine 24, car les données limitées actuellement disponibles suggèrent un retentissement négatif sur la réponse virologique durable (Sustained virologic response, SVR) (voir tableau 1) et «Efficacité clinique». Les patients infectés par un VHC de génotype 2 ou 3, et chez qui l'ARN du VHC est encore détectable après 4 semaines, devraient être traités pendant 24 semaines, indépendamment de leur charge virale avant le traitement. La durée de traitement de 16 semaines peut être envisagée chez des patients sélectionnés avec infection par le génotype 2 ou 3 ayant présenté une faible charge virale et devenus négatifs pour l'ARN du VHC après 4 semaines de traitement. Il est cependant possible que le taux de récurrence après 16 semaines de traitement soit plus élevé qu'après 24 semaines de traitement (voir «Efficacité clinique»). Chez ces patients, il convient de prendre en compte la tolérance envers le traitement combiné ainsi que d'autres facteurs influençant le pronostic, tels que le degré de sévérité de la fibrose hépatique, lorsqu'il est envisagé de ne pas suivre le déroulé standard de traitement. Chez les patients avec infection par les génotypes 2 ou 3, à charge virale initiale élevée et devenus ARN-VHC-négatifs après 4 semaines, la prudence est particulièrement de mise lorsqu'il est envisagé de raccourcir la durée de traitement car cela pourrait affecter considérablement la réponse virologique durable (voir «Efficacité clinique»). On dispose de très peu de données concernant les patients infectés par un VHC de génotype 5 ou 6; c'est la raison pour laquelle un traitement combiné avec 1000/1200 mg de ribavirine pendant une durée de 48 semaines est recommandé. **Adaptation de la posologie par suite d'effets indésirables** : *Troubles généraux* Si une adaptation de la posologie s'avère nécessaire par suite d'effets indésirables modérés à sévères (signes cliniques ou biologiques), la première baisse à 135 µg est en général suffisante. Dans quelques cas, toutefois, il est nécessaire de réduire la dose à 90 µg ou de suspendre le traitement. Si les effets indésirables persistent, la prudence est de recommander une baisse de la dose à 45 µg ou de suspendre le traitement (voir «Effets indésirables»). **Formule sanguine** (voir aussi tableau 2) Une diminution de la dose est recommandée lorsque le nombre de neutrophiles devient inférieur à 750/mm³. Chez les patients dont le nombre absolu de neutrophiles (NAN) est inférieur à 500 cellules/mm³, le traitement doit être arrêté jusqu'à ce que le NAN soit remonté à plus de 1000 cellules/mm³. Le traitement peut alors être réinstauré, d'abord à raison de 90 µg de Pegasys, et la numération des neutrophiles doit être surveillée. Une réduction de la dose à 90 µg est recommandée lorsque le nombre de thrombocytes baisse au-dessous de 50'000/mm³. Lorsque la numération thrombocytaire devient inférieure à 25'000/mm³, il est recommandé d'arrêter le traitement. Pour maîtriser une anémie due au traitement de l'hépatite C, il est notamment recommandé de procéder de la manière suivante: réduire la dose de ribavirine à 600 mg/jour (200 mg le matin et 400 mg le soir) en présence de l'une des situations suivantes: (1) un patient sans maladie cardiovasculaire significative présente une baisse du taux d'hémoglobine à <10 g/dl et <8,5 g/dl ou (2) un patient avec maladie cardiovasculaire stable présente une baisse du taux d'hémoglobine de 2 g/dl sur quatre semaines à un moment initial et devenus négatifs pour l'ARN du VHC après 4 semaines de traitement. Il est recommandé d'arrêter le traitement si le patient présente l'une des situations suivantes: (1) un patient sans maladie cardiovasculaire significative présente une baisse attestée du taux d'hémoglobine à <8,5 g/dl ou (2) un patient avec maladie cardiovasculaire stable conserve un taux d'hémoglobine <12 g/dl malgré une réduction de la dose sur quatre semaines. En cas de retour à des valeurs normales, le traitement par la ribavirine peut être repris à raison de 600 mg/jour, puis être porté – selon l'appréciation du médecin traitant – à 800 mg/jour. Toutefois, un retour à la posologie initiale n'est pas recommandé. En cas d'intolérance à la ribavirine, continuer d'administrer Pegasys en monothérapie (voir «Posologie/Mode d'emploi»). Lorsque Pegasys est administré en association avec la ribavirine, consulter également l'information professionnelle sur la ribavirine en ce qui concerne l'adaptation de la dose pour cause d'effets indésirables. **Fonction hépatique** : Lors d'hépatite chronique, il est fréquent que les valeurs pathologiques des tests de la fonction hépatique varient. Comme avec d'autres interférons alfa, des augmentations des taux d'ALAT, au-delà de la valeur initiale, ont été observées lors de traitement par Pegasys, même lors d'amélioration du bilan virologique. En cas d'augmentation progressive du taux d'ALAT au-delà de la valeur initiale et devenus négatifs pour l'ARN du VHC, il est recommandé d'arrêter le traitement. Si les taux d'ALAT augmentent de façon continue, il est recommandé d'arrêter le traitement et d'envisager la possibilité d'ajuster la dose ou de suspendre le traitement. Les concentrations accrues de bilirubine ou une décompensation hépatique, le traitement doit être arrêté (voir «Mises en garde et précautions»). **Instructions spéciales pour la posologie Patients de moins de 18 ans** : Chez ces patients, l'innocuité et l'efficacité de Pegasys ne sont pas établies à leur dose. **Insuffisants rénaux** : Chez les patients ayant une affection rénale au stade terminal, une dose initiale de 135 µg doit être administrée. Les patients devront être surveillés indépendamment de leur dose de départ ou de leur degré d'insuffisance rénale. La posologie de Pegasys sera réduite de manière appropriée en cas d'apparition d'effets indésirables (voir «Propriétés/Effets» et «Efficacité clinique»). Chez les insuffisants rénaux au stade terminal, hémodialysés, la clairance de Pegasys est réduite de 25% à 45%, et une dose de 135 µg entraîne, lors de la première administration, une exposition au produit similaire à celle résultant de l'administration d'une dose de 180 µg à des patients dont la fonction rénale est normale. Chez de tels patients, il est recommandé d'instaurer le traitement par Pegasys avec prudence et sous étroite surveillance; en cas d'effets indésirables, il convient de réduire la dose en conséquence. Lors de traitement combiné avec la ribavirine, les informations sur la ribavirine doivent être consultées. Les informations sur Pegasys et sur la ribavirine sont présentées dans le dossier d'information professionnelle d'emploi chez des patients atteints de cirrhose compensée (p.ex. groupe A de la classification Child-Pugh). Pegasys n'a pas été étudié chez des patients avec cirrhose décompensée (p.ex. groupe B/C de la classification Child-Pugh ou hémorragie de varices oesophagiennes) (voir «Contre-indications»). La classification Child-Pugh répartit les patients dans les groupes A, B et C-trouble hépatique léger, modéré ou sévère–correspondant respectivement à un score compris entre 5 et 6, 7 et 9 et 10 et 15. **Contre-indications**-Hypersensibilité au principe actif, aux interférons alfa ou à l'un des excipients conformément à la composition.-Hépatite chronique auto-immune.-Trouble grave de la fonction hépatique ou cirrhose hépatique décompensée.-L'instauration d'un traitement par Pegasys est contre-indiquée chez des patients co-infectés par le VHC et le VIH qui présentent une cirrhose hépatique et un score Child-Pugh supérieur à 5, à moins que ce score accru soit la conséquence d'une hyperbilirubinémie indirecte induite par des médicaments tels que l'atazanavir ou l'indinavir et que tous les autres scores entrant dans la classification Child-Pugh soient égaux à 1.-Nouveaux-nés et petits enfants jusqu'à 3 ans, étant donné que le médicament contient de l'alcool benzyle.-Cardiopathie sévère dans l'anamnèse ou en cours de développement.-L'usage simultané de Pegasys avec d'autres médicaments contenant des interférons alfa. **Maladies psychiatriques** : Maladies psychiatriques sévères, en particulier, dépression, Grossesse/Allaitement : Pegasys est contre-indiqué pendant l'information professionnelle sur la ribavirine en ce qui concerne les contre-indications. **Mises en garde et précautions** Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, il convient de documenter le nom commercial Pegasys dans le dossier du patient. L'accord du médecin prescripteur est nécessaire avant la substitution par un autre médicament biologique. Les informations contenues dans la présente information professionnelle ne sont valables que pour Pegasys. **Bilan psychiatrique et système nerveux central (SNC)** Un traitement par des interférons, y compris Pegasys, peut entraîner de graves effets indésirables sur le plan psychiatrique. Dépressions, idées suicidaires et suicide, comportement agressif, parfois dirigé contre des tiers, tendances agressives envers autrui (pensées meurtrières) et confusion mentale ont été observés chez des patients avec ou sans antécédents psychiatriques. La prudence est donc de rigueur lorsque Pegasys est utilisé chez des patients ayant déjà souffert de dépression, et que les tests pathologiques de la fonction hépatique sont élevés. Avant l'instauration ou pendant le traitement, il est recommandé d'examiner régulièrement les patients pendant le traitement par Pegasys. Le traitement par Pegasys doit être interrompu si des symptômes de dépression, d'idées suicidaires ou de suicide apparaissent ou si le patient présente un symptôme de dépression. Dans les cas graves, un interruption du traitement doit être envisagée et le patient doit être adressé à un spécialiste en psychiatrie (voir «Effets indésirables»). Soyez prudents et surveillez les signes de dépression lorsque vous administrez Pegasys à des patients pédiatriques présentant une anamnèse de troubles psychiatriques antérieurs ou actuels. **Appareil cardiovasculaire** Hypertension, arythmies supraventriculaires, douleurs thoraciques et infarctus du myocarde ont été évoqués dans le cadre d'un traitement par des interférons alfa. Etant donné que des cardiopathies peuvent s'aggraver sous l'effet d'une anémie induite par la ribavirine, Pegasys et la ribavirine doivent être utilisés avec prudence chez les patients avec cardiopathie préexistante sévère ou instable. Les patients doivent être examinés avant le traitement et faire l'objet d'une surveillance appropriée pendant ce dernier. En cas de détérioration du bilan cardiovasculaire, le traitement par la ribavirine doit être interrompu ou arrêté (voir «Posologie/Mode d'emploi»). Il est recommandé de pratiquer, avant l'instauration du traitement, un électrocardiogramme chez les patients avec cardiopathie préexistante. **Fonction hépatique** Si des signes de décompensation hépatique apparaissent en cours de traitement, il convient de surveiller étroitement le patient et d'envisager l'arrêt du traitement. **Contre-indications** : Contre-indications : Hépatite chronique C. Contre-indications : Hépatite chronique C. Contre-indications : Hépatite chronique C. Contre-indications : Hépatite chronique C. **Amélioration du bilan virologique.** En cas d'augmentation progressive et cliniquement significative du taux d'ALAT ou d'augmentation du taux de bilirubine malgré une diminution de la dose, le traitement doit être arrêté (voir «Effets indésirables»). **Insuffisance rénale** Voir «Posologie/Mode d'emploi». **Hypersensibilité** : Des réactions d'hypersensibilité, graves et aiguës (urticaire, oedème de Quincke, bronchoconstriction, anaphylaxie, p.ex.) ont été observées chez de rares patients traités par des interférons alfa. Dans de tels cas, le traitement doit être arrêté et un traitement médical approprié doit être immédiatement instauré. Des exanthèmes transitoires ne nécessitent pas d'interruption du traitement. **Maladies auto-immunes** : Des exacerbations de maladies auto-immunes ont été observées lors de traitement par des interférons alfa; Pegasys doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une maladie auto-immune. **Formule sanguine** La prudence est de rigueur lorsque Pegasys doit être administré à des patients dont les valeurs hématologiques initiales sont les suivantes: <1500 neutrophiles/mm³, <75000 thrombocytes/mm³ ou taux d'hémoglobine <10 g/dl (anémie). Une surveillance régulière des paramètres hématologiques doit être réalisée pendant le traitement. **Faiblesse** : Des effets indésirables tels que la faiblesse ont été observés chez des patients traités par des interférons alfa; Pegasys doit être utilisé avec prudence. En cas de fièvre persistante, d'autres causes ne peuvent toutefois être exclues, en particulier chez les patients avec neutropénie. Des infections sévères (bactéries, virus, champignons) ont été signalées sous traitement par des interférons alfa, y compris Pegasys. Dans un tel cas, un traitement par des anti-infectieux doit être instauré immédiatement et l'arrêt du traitement par l'interféron doit être envisagé. **Altérations oculaires** Dans de rares cas, des troubles ophtalmologiques tels qu'hémorragies rétiniennes, exsudats coteux, oedèmes papillaires, neuropathie optique ou obstructions des artères ou des veines rétiniennes, pouvant entraîner une perte de la capacité visuelle, ont été observés après traitement par des interférons alfa. Un examen de vue est recommandé au début du traitement. Chaque patient signalant une diminution de l'acuité ou du champ visuel doit faire l'objet d'examen ophtalmologiques réguliers. Etant donné que de telles manifestations peuvent également survenir en relation avec d'autres tableaux cliniques, il est recommandé que les patients souffrant de diabète sucré ou d'hypertension fassent régulièrement examiner leurs yeux pendant le traitement par Pegasys. Le traitement par Pegasys doit être interrompu si des effets indésirables oculaires tels que des douleurs oculaires, des larmes, des rougeurs, des démangeaisons, des brûlures, des gonflements, des écoulements, des démangeaisons, des douleurs pulmonaires tels que dyspnée, infiltrats, pneumonie ou pneumopathie inflammatoire, éventuellement à issue fatale, ont été décrits sous traitement par Pegasys. En cas d'infiltrats ou de troubles de la fonction pulmonaire attestés, persistants ou non éliminés, le traitement doit être arrêté. **Patients de moins de 18 ans** Pegasys n'a pas été suffisamment étudié chez les patients de moins de 18 ans. **Autres** : Dans de rares cas, l'administration d'interférons alfa entraîne une exacerbation ou l'apparition d'un psoriasis. En cas de psoriasis préexistant, Pegasys doit être utilisé avec prudence. La survenue ou l'aggravation de lésions psoriasiques impose l'arrêt du traitement. Pendant le traitement par Pegasys, il convient de renoncer à l'alcool ou de limiter sa consommation à 20 g par jour au maximum. **Transplantation**: La sécurité et l'efficacité d'un traitement par Pegasys et ribavirine n'ont pas été déterminées chez les patients ayant subi une transplantation du foie ou d'autres organes. Comme avec d'autres interférons alfa, des rejets de greffes hépatiques et rénales ont été rapportés sous Pegasys seul ou en association avec ribavirine. **Patients co-infectés par le VHC et le VIH**: Les patients présentant une co-infection à VHC et VIH et devant un traitement associé Pegasys/ribavirine, consulter également l'information professionnelle sur la ribavirine. Les patients co-infectés par le VHC et le VIH présentant une cirrhose évoluée et recevant un traitement HAART peuvent courir un risque accru de développer une décompensation hépatique, éventuellement à issue fatale, lors de traitement par la ribavirine associée à un interféron, y compris Pegasys. Les patients co-infectés doivent être étroitement surveillés durant le traitement pour détecter d'éventuels signes et/ou symptômes de décompensation hépatique (par ex. ascite, encéphalopathie, hémorragie sur varices, troubles de la fonction de synthèse du foie, score Child-Pugh >6) (voir «Contre-indications»). Le score Child-Pugh peut être influencé par des facteurs liés à un traitement médicamenteux (hyperbilirubinémie indirecte induite par des substances telles que l'atazanavir et l'indinavir) et n'est pas forcément l'expression d'une décompensation hépatique. Le traitement sera interrompu chez les patients ayant un score Child-Pugh >6 non lié à une hyperbilirubinémie indirecte. **Hépatite chronique C chez des patients présentant des taux de transaminases normales** L'efficacité de Pegasys chez des patients présentant des taux de transaminases normales est mesurée à l'aune de la réponse virologique durable (ARN du VHC <50 UI/ml 24 semaines après la fin du traitement), marqueur de substitution. Chez de tels patients, il convient d'évaluer au cas par cas par quel bénéfice thérapeutique par rapport à la détérioration de la qualité de vie et autres enjeux encourus (voir «Effets indésirables»). **Grossesse/Allaitement** : **Grossesse** et développement (patients pédiatriques) Les sujets pédiatriques traités par l'association de Pegasys et de ribavirine ont présenté un retard de croissance staturo-pondéral après 48 semaines de traitement par rapport aux valeurs de départ. Les scores Z du poids ainsi que de la taille par rapport à l'âge ont diminué pendant le traitement, tout comme les percentiles pour le poids et la taille des sujets par rapport à la population de référence. Au terme de la période de suivi de 2 ans après le traitement, la plupart des sujets se sont caractérisés par un retour aux percentiles initiaux de leur poids et de leur taille sur les courbes de référence de la croissance (le percentile moyen pour le poids par rapport à l'âge était de 64% au départ et de 60% 2 ans après le traitement; le percentile moyen pour la taille était de 54% au départ et de 56% 2 ans après le traitement). À la fin du traitement, 43% des sujets se sont caractérisés par une diminution du percentile pour leur poids de 15 percentiles ou plus, et 25% se sont caractérisés par une diminution du percentile pour leur taille de 15 percentiles ou plus sur les courbes de référence de la croissance. Deux ans après le traitement, le poids de 16% des sujets est resté <15 percentiles ou plus en dessous de la courbe de référence de croissance pondérale et la taille de 1% des sujets est resté <15 percentiles ou plus en dessous de la courbe initiale de croissance staturale. **Grossesse/Allaitement** : **Grossesse** et développement (patients pédiatriques) Les sujets pédiatriques traités par l'association de Pegasys et de ribavirine ont présenté un retard de croissance staturo-pondéral après 48 semaines de traitement par rapport aux valeurs de départ. Les scores Z du poids ainsi que de la taille par rapport à l'âge ont diminué pendant le traitement, tout comme les percentiles pour le poids et la taille des sujets par rapport à la population de référence. Au terme de la période de suivi de 2 ans après le traitement, la plupart des sujets se sont caractérisés par un retour aux percentiles initiaux de leur poids et de leur taille sur les courbes de référence de la croissance (le percentile moyen pour le poids par rapport à l'âge était de 64% au départ et de 60% 2 ans après le traitement; le percentile moyen pour la taille était de 54% au départ et de 56% 2 ans après le traitement). À la fin du traitement, 43% des sujets se sont caractérisés par une diminution du percentile pour leur poids de 15 percentiles ou plus, et 25% se sont caractérisés par une diminution du percentile pour leur taille de 15 percentiles ou plus sur les courbes de référence de la croissance. Deux ans après le traitement, le poids de 16% des sujets est resté <15 percentiles ou plus en dessous de la courbe de référence de croissance pondérale et la taille de 1% des sujets est resté <15 percentiles ou plus en dessous de la courbe initiale de croissance staturale. **Grossesse/Allaitement** : **Grossesse** et développement (patients pédiatriques) Les sujets pédiatriques traités par l'association de Pegasys et de ribavirine ont présenté un retard de croissance staturo-pondéral après 48 semaines de traitement par rapport aux valeurs de départ. Les scores Z du poids ainsi que de la taille par rapport à l'âge ont diminué pendant le traitement, tout comme les percentiles pour le poids et la taille des sujets par rapport à la population de référence. Au terme de la période de suivi de 2 ans après le traitement, la plupart des sujets se sont caractérisés par un retour aux percentiles initiaux de leur poids et de leur taille sur les courbes de référence de la croissance (le percentile moyen pour le poids par rapport à l'âge était de 64% au départ et de 60% 2 ans après le traitement; le percentile moyen pour la taille était de 54% au départ et de 56% 2 ans après le traitement). À la fin du traitement, 43% des sujets se sont caractérisés par une diminution du percentile pour leur poids de 15 percentiles ou plus, et 25% se sont caractérisés par une diminution du percentile pour leur taille de 15 percentiles ou plus sur les courbes de référence de la croissance. Deux ans après le traitement, le poids de 16% des sujets est resté <15 percentiles ou plus en dessous de la courbe de référence de croissance pondérale et la taille de 1% des sujets est resté <15 percentiles ou plus en dessous de la courbe initiale de croissance staturale. **Grossesse/Allaitement** : **Grossesse** et développement (patients pédiatriques) Les sujets pédiatriques traités par l'association de Pegasys et de ribavirine ont présenté un retard de croissance staturo-pondéral après 48 semaines de traitement par rapport aux valeurs de départ. Les scores Z du poids ainsi que de la taille par rapport à l'âge ont diminué pendant le traitement, tout comme les percentiles pour le poids et la taille des sujets par rapport à la population de référence. Au terme de la période de suivi de 2 ans après le traitement, la plupart des sujets se sont caractérisés par un retour aux percentiles initiaux de leur poids et de leur taille sur les courbes de référence de la croissance (le percentile moyen pour le poids par rapport à l'âge était de 64% au départ et de 60% 2 ans après le traitement; le percentile moyen pour la taille était de 54% au départ et de 56% 2 ans après le traitement). À la fin du traitement, 43% des sujets se sont caractérisés par une diminution du percentile pour leur poids de 15 percentiles ou plus, et 25% se sont caractérisés par une diminution du percentile pour leur taille de 15 percentiles ou plus sur les courbes de référence de la croissance. Deux ans après le traitement, le poids de 16% des sujets est resté <15 percentiles ou plus en dessous de la courbe de référence de croissance pondérale et la taille de 1% des sujets est resté <15 percentiles ou plus en dessous de la courbe initiale de croissance staturale. **Grossesse/Allaitement** : **Grossesse** et développement (patients pédiatriques) Les sujets pédiatriques traités par l'association de Pegasys et de ribavirine ont présenté un retard de croissance staturo-pondéral après 48 semaines de traitement par rapport aux valeurs de départ. Les scores Z du poids ainsi que de la taille par rapport à l'âge ont diminué pendant le traitement, tout comme les percentiles pour le poids et la taille des sujets par rapport à la population de référence. Au terme de la période de suivi de 2 ans après le traitement, la plupart des sujets se sont caractérisés par un retour aux percentiles initiaux de leur poids et de leur taille sur les courbes de référence de la croissance (le percentile moyen pour le poids par rapport à l'âge était de 64% au départ et de 60% 2 ans après le traitement; le percentile moyen pour la taille était de 54% au départ et de 56% 2 ans après le traitement). À la fin du traitement, 43% des sujets se sont caractérisés par une diminution du percentile pour leur poids de 15 percentiles ou plus, et 25% se sont caractérisés par une diminution du percentile pour leur taille de 15 percentiles ou plus sur les courbes de référence de la croissance. Deux ans après le traitement, le poids de 16% des sujets est resté <15 percentiles ou plus en dessous de la courbe de référence de croissance pondérale et la taille de 1% des sujets est resté <15 percentiles ou plus en dessous de la courbe initiale de croissance staturale. **Grossesse/Allaitement** : **Grossesse** et développement (patients pédiatriques) Les sujets pédiatriques traités par l'association de Pegasys et de ribavirine ont présenté un retard de croissance staturo-pondéral après 48 semaines de traitement par rapport aux valeurs de départ. Les scores Z du poids ainsi que de la taille par rapport à l'âge ont diminué pendant le traitement, tout comme les percentiles pour le poids et la taille des sujets par rapport à la population de référence. Au terme de la période de suivi de 2 ans après le traitement, la plupart des sujets se sont caractérisés par un retour aux percentiles initiaux de leur poids et de leur taille sur les courbes de référence de la croissance (le percentile moyen pour le poids par rapport à l'âge était de 64% au départ et de 60% 2 ans après le traitement; le percentile moyen pour la taille était de 54% au départ et de 56% 2 ans après le traitement). À la fin du traitement, 43% des sujets se sont caractérisés par une diminution du percentile pour leur poids de 15 percentiles ou plus, et 25% se sont caractérisés par une diminution du percentile pour leur taille de 15 percentiles ou plus sur les courbes de référence de la croissance. Deux ans après le traitement, le poids de 16% des sujets est resté <15 percentiles ou plus en dessous de la courbe de référence de croissance pondérale et la taille de 1% des sujets est resté <15 percentiles ou plus en dessous de la courbe initiale de croissance staturale. **Grossesse/Allaitement** : **Grossesse** et développement (patients pédiatriques) Les sujets pédiatriques traités par l'association de Pegasys et de ribavirine ont présenté un retard de croissance staturo-pondéral après 48 semaines de traitement par rapport aux valeurs de départ. Les scores Z du poids ainsi que de la taille par rapport à l'âge ont diminué pendant le traitement, tout comme les percentiles pour le poids et la taille des sujets par rapport à la population de référence. Au terme de la période de suivi de 2 ans après le traitement, la plupart des sujets se sont caractérisés par un retour aux percentiles initiaux de leur poids et de leur taille sur les courbes de référence de la croissance (le percentile moyen pour le poids par rapport à l'âge était de 64% au départ et de 60% 2 ans après le traitement; le percentile moyen pour la taille était de 54% au départ et de 56% 2 ans après le traitement). À la fin du traitement, 43% des sujets se sont caractérisés par une diminution du percentile pour leur poids de 15 percentiles ou plus, et 25% se sont caractérisés par une diminution du percentile pour leur taille de 15 percentiles ou plus sur les courbes de référence de la croissance. Deux ans après le traitement, le poids de 16% des sujets est resté <15 percentiles ou plus en dessous de la courbe de référence de croissance pondérale et la taille de 1% des sujets est resté <15 percentiles ou plus en dessous de la courbe initiale de croissance staturale. **Grossesse/Allaitement** : **Grossesse** et développement (patients pédiatriques) Les sujets pédiatriques traités par l'association de Pegasys et de ribavirine ont présenté un retard de croissance staturo-pondéral après 48 semaines de traitement par rapport aux valeurs de départ. Les scores Z du poids ainsi que de la taille par rapport à l'âge ont diminué pendant le traitement, tout comme les percentiles pour le poids et la taille des sujets par rapport à la population de référence. Au terme de la période de suivi de 2 ans après le traitement, la plupart des sujets se sont caractérisés par un retour aux percentiles initiaux de leur poids et de leur taille sur les courbes de référence de la croissance (le percentile moyen pour le poids par rapport à l'âge était de 64% au départ et de 60% 2 ans après le traitement; le percentile moyen pour la taille était de 54% au départ et de 56% 2 ans après le traitement). À la fin du traitement, 43% des sujets se sont caractérisés par une diminution du percentile pour leur poids de 15 percentiles ou plus, et 25% se sont caractérisés par une diminution du percentile pour leur taille de 15 percentiles ou plus sur les courbes de référence de la croissance. Deux ans après le traitement, le poids de 16% des sujets est resté <15 percentiles ou plus en dessous de la courbe de référence de croissance pondérale et la taille de 1% des sujets est resté <15 percentiles ou plus en dessous de la courbe initiale de croissance staturale. **Grossesse/Allaitement** : **Grossesse** et développement (patients pédiatriques) Les sujets pédiatriques traités par l'association de Pegasys et de ribavirine ont présenté un retard de croissance staturo-pondéral après 48 semaines de traitement par rapport aux valeurs de départ. Les scores Z du poids ainsi que de la taille par rapport à l'âge ont diminué pendant le traitement, tout comme les percentiles pour le poids et la taille des sujets par rapport à la population de référence. Au terme de la période de suivi de 2 ans après le traitement, la plupart des sujets se sont caractérisés par un retour aux percentiles initiaux de leur poids et de leur taille sur les courbes de référence de la croissance (le percentile moyen pour le poids par rapport à l'âge était de 64% au départ et de 60% 2 ans après le traitement; le percentile moyen pour la taille était de 54% au départ et de 56% 2 ans après le traitement). À la fin du traitement, 43% des sujets se sont caractérisés par une diminution du percentile pour leur poids de 15 percentiles ou plus, et 25% se sont caractérisés par une diminution du percentile pour leur taille de 15 percentiles ou plus sur les courbes de référence de la croissance. Deux ans après le traitement, le poids de 16% des sujets est resté <15 percentiles ou plus en dessous de la courbe de référence de croissance pondérale et la taille de 1% des sujets est resté <15 percentiles ou plus en dessous de la courbe initiale de croissance staturale. **Grossesse/Allaitement** : **Grossesse** et développement (patients pédiatriques) Les sujets pédiatriques traités par l'association de Pegasys et de ribavirine ont présenté un retard de croissance staturo-pondéral après 48 semaines de traitement par rapport aux valeurs de départ. Les scores Z du poids ainsi que de la taille par rapport à l'âge ont diminué pendant le traitement, tout comme les percentiles pour le poids et la taille des sujets par rapport à la population de référence. Au terme de la période de suivi de 2 ans après le traitement, la plupart des sujets se sont caractérisés par un retour aux percentiles initiaux de leur poids et de leur taille sur les courbes de référence de la croissance (le percentile moyen pour le poids par rapport à l'âge était de 64% au départ et de 60% 2 ans après le traitement; le percentile moyen pour la taille était de 54% au départ et de 56% 2 ans après le traitement). À la fin du traitement, 43% des sujets se sont caractérisés par une diminution du percentile pour leur poids de 15 percentiles ou plus, et 25% se sont caractérisés par une diminution du percentile pour leur taille de 15 percentiles ou plus sur les courbes de référence de la croissance. Deux ans après le traitement, le poids de 16% des sujets est resté <15 percentiles ou plus en dessous de la courbe de référence de croissance pondérale et la taille de 1% des sujets est resté <15 percentiles ou plus en dessous de la courbe initiale de croissance staturale. **Grossesse/Allaitement** : **Grossesse** et développement (patients pédiatriques) Les sujets pédiatriques traités par l'association de Pegasys et de ribavirine ont présenté un retard de croissance staturo-pondéral après 48 semaines de traitement par rapport aux valeurs de départ. Les scores Z du poids ainsi que de la taille par rapport à l'âge ont diminué pendant le traitement, tout comme les percentiles pour le poids et la taille des sujets par rapport à la population de référence. Au terme de la période de suivi de 2 ans après le traitement, la plupart des sujets se sont caractérisés par un retour aux percentiles initiaux de leur poids et de leur taille sur les courbes de référence de la croissance (le percentile moyen pour le poids par rapport à l'âge était de 64% au départ et de 60% 2 ans après le traitement; le percentile moyen pour la taille était de 54% au départ et de 56% 2 ans après le traitement). À la fin du traitement, 43% des sujets se sont caractérisés par une diminution du percentile pour leur poids de 15 percentiles ou plus, et 25% se sont caractérisés par une diminution du percentile pour leur taille de 15 percentiles ou plus sur les courbes de référence de la croissance. Deux ans après le traitement, le poids de 16% des sujets est resté <15 percentiles ou plus en dessous de la courbe de référence de croissance pondérale et la taille de 1% des sujets est resté <15 percentiles ou plus en dessous de la courbe initiale de croissance staturale. **Grossesse/Allaitement** : **Grossesse** et développement (patients pédiatriques) Les sujets pédiatriques traités par l'association de Pegasys et de ribavirine ont présenté un retard de croissance staturo-pondéral après 48 semaines de traitement par rapport aux valeurs de départ. Les scores Z du poids ainsi que de la taille par rapport à l'âge ont diminué pendant le traitement, tout comme les percentiles pour le poids et la taille des sujets par rapport à la population de référence. Au terme de la période de suivi de 2 ans après le traitement, la plupart des sujets se sont caractérisés par un retour aux percentiles initiaux de leur poids et de leur taille sur les courbes de référence de la croissance (le percentile moyen pour le poids par rapport à l'âge était de 64% au départ et de 60% 2 ans après le traitement; le percentile moyen pour la taille était de 54% au départ et de 56% 2 ans après le traitement). À la fin du traitement, 43% des sujets se sont caractérisés par une diminution du percentile pour leur poids de 15 percentiles ou plus, et 25% se sont caractérisés par une diminution du percentile pour leur taille de 15 percentiles ou plus sur les courbes de référence de la croissance. Deux ans après le traitement, le poids de 16% des sujets est resté <15 percentiles ou plus en dessous de la courbe de référence de croissance pondérale et la taille de 1% des sujets est resté <15 percentiles ou plus en dessous de la courbe initiale de croissance staturale. **Grossesse/Allaitement** : **Grossesse** et développement (patients pédiatriques) Les sujets pédiatriques traités par l'association de Pegasys et de ribavirine ont présenté un retard de croissance staturo-pondéral après 48 semaines de traitement par rapport aux valeurs de départ. Les scores Z du poids ainsi que de la taille par rapport à l'âge ont diminué pendant le traitement, tout comme les percentiles pour le poids et la taille des sujets par rapport à la population de référence. Au terme de la période de suivi de 2 ans après le traitement, la plupart des sujets se sont caractérisés par un retour aux percentiles initiaux de leur poids et de leur taille sur les courbes de référence de la croissance (le percentile moyen pour le poids par rapport à l'âge était de 64% au départ et de 60% 2 ans après le traitement; le percentile moyen pour la taille était de 54% au départ et de 56% 2 ans après le traitement). À la fin du traitement, 43% des sujets se sont caractérisés par une diminution du percentile pour leur poids de 15 percentiles ou plus, et 25% se sont caractérisés par une diminution du percentile pour leur taille de 15 percentiles ou plus sur les courbes de référence de la croissance. Deux ans après le traitement, le poids de 16% des sujets est resté <15 percentiles ou plus en dessous de la courbe de référence de croissance pondérale et la taille de 1% des sujets est resté <15 percentiles ou plus en dessous de la courbe initiale de croissance staturale. **Grossesse/Allaitement** : **Grossesse** et développement (patients pédiatriques) Les sujets pédiatriques traités par l'association de Pegasys et de ribavirine ont présenté un retard de croissance staturo-pondéral après 48 semaines de traitement par rapport aux valeurs de départ. Les scores Z du poids ainsi que de la taille par rapport à l'âge ont diminué pendant le traitement, tout comme les percentiles pour le poids et la taille des sujets par rapport à la population de référence. Au terme de la période de suivi de 2 ans après le traitement, la plupart des sujets se sont caractérisés par un retour aux percentiles initiaux de leur poids et de leur taille sur les courbes de référence de la croissance (le percentile moyen pour le poids par rapport à l'âge était de 64% au départ et de 60% 2 ans après le traitement; le percentile moyen pour la taille était de 54% au départ et de 56% 2 ans après le traitement). À la fin du traitement, 43% des sujets se sont caractérisés par une diminution du percentile pour leur poids de 15 percentiles ou plus, et 25% se sont caractérisés par une diminution du percentile pour leur taille de 15 percentiles ou plus sur les courbes de référence de la croissance. Deux ans après le traitement, le poids de 16% des sujets est resté <15 percentiles ou plus en dessous de la courbe de référence de croissance pondérale et la taille de 1% des sujets est resté <15 percentiles ou plus en dessous de la courbe initiale de croissance staturale. **Grossesse/Allaitement** : **Grossesse** et développement (patients pédiatriques) Les sujets pédiatriques traités par l'association de Pegasys et de ribavirine ont présenté un retard de croissance staturo-pondéral après 48 semaines de traitement par rapport aux valeurs de départ. Les scores Z du poids ainsi que de la taille par rapport à l'âge ont diminué pendant le traitement, tout comme les percentiles pour le poids et la taille des sujets par rapport à la population de référence. Au terme de la période de suivi de 2 ans après le traitement, la plupart des sujets se sont caractérisés par un retour aux percentiles initiaux de leur poids et de leur taille sur les courbes de référence de la croissance (le percentile moyen pour le poids par rapport à l'âge était de 64% au départ et de 60% 2 ans après le traitement; le percentile moyen pour la taille était de 54% au départ et de 56% 2 ans après le traitement). À la fin du traitement, 43% des sujets se sont caractérisés par une diminution du percentile pour leur poids de 15 percentiles ou plus, et 25% se sont caractérisés par une diminution du percentile pour leur taille de 15 percentiles ou plus sur les courbes de référence de la croissance. Deux ans après le traitement, le poids de 16% des sujets est resté <15 percentiles ou plus en dessous de la courbe de référence de croissance pondérale et la taille de 1% des sujets est resté <15 percentiles ou plus en dessous de la courbe initiale de croissance staturale. **Grossesse/Allaitement** : **Grossesse** et développement (patients pédiatriques) Les sujets pédiatriques traités par l'association de Pegasys et de ribavirine ont présenté un retard de croissance staturo-pondéral après 48 semaines de traitement par rapport aux valeurs de départ. Les scores Z du poids ainsi que de la taille par rapport à l'âge ont diminué pendant le traitement, tout comme les percentiles pour le poids et la taille des sujets par rapport à la population de référence. Au terme de la période de suivi de 2 ans après le traitement, la plupart des sujets se sont caractérisés par un retour aux percentiles initiaux de leur poids et de leur taille sur les courbes de référence de la croissance (le percentile moyen pour le poids par rapport à l'âge était de 64% au départ et de 60% 2 ans après le traitement; le percentile moyen pour la taille était de 54% au départ et de 56% 2 ans après le traitement). À la fin du traitement, 43% des sujets se sont caractérisés par une diminution du percentile pour leur poids de 15 percentiles ou plus, et 25% se sont caractérisés par une diminution du percentile pour leur taille de 15 percentiles ou plus sur les courbes de référence de la croissance. Deux ans après le traitement, le poids de 16% des sujets est resté <15 percentiles ou plus en dessous de la courbe de référence de croissance pondérale et la taille de 1% des sujets est resté <15 percentiles ou plus en dessous de la courbe initiale de croissance staturale. **Grossesse/Allaitement** : **Grossesse** et développement (patients pédiatriques) Les sujets pédiatriques traités par l'association de Pegasys et de ribavirine ont présenté un retard de croissance staturo-pondéral après 48 semaines de traitement par rapport aux valeurs de départ. Les scores Z du poids ainsi que de la taille par rapport à l'âge ont diminué pendant le traitement, tout comme les percentiles pour le poids et la taille des sujets par rapport à la population de référence. Au terme de la période de suivi de 2 ans après le traitement, la plupart des sujets se sont caractérisés par un retour aux percentiles initiaux de leur poids et de leur taille sur les courbes de référence de la croissance (le percentile moyen pour le poids par rapport à l'âge était de 64% au départ et de 60% 2 ans après le traitement; le percentile moyen pour la taille était de 54% au départ et de 56% 2 ans après le traitement). À la fin du traitement, 43% des sujets se sont caractérisés par une diminution du percentile pour leur poids de 15 percentiles ou plus, et 25% se sont caractérisés par une diminution du percentile pour leur taille de 15 percentiles ou plus sur les courbes de référence de la croissance. Deux ans après le traitement, le poids de 16% des sujets est resté <15 percentiles ou plus en dessous de la courbe de référence de croissance pondérale et la taille de 1% des sujets est resté <15 percentiles ou plus en dessous de la courbe initiale de croissance staturale. **Grossesse/Allaitement** : **Grossesse** et développement (patients pédiatriques) Les sujets pédiatriques traités par l'association de Pegasys et de ribavirine ont présenté un retard de croissance staturo-pondéral après 48 semaines de traitement par rapport aux valeurs de départ. Les scores Z du poids ainsi que de la taille par rapport à l'âge ont diminué pendant le traitement, tout comme les percentiles pour le poids et la taille des sujets par rapport à la population de référence. Au terme de la période de suivi de 2 ans après le traitement, la plupart des sujets se sont caractérisés par un retour aux percentiles initiaux de leur poids et de leur taille sur les courbes de référence de la croissance (le percentile moyen pour le poids par rapport à l'âge était de 64% au départ et de 60% 2 ans après le traitement; le percentile moyen pour la taille était de 54% au départ et de 56% 2 ans après le traitement). À la fin du traitement, 43% des sujets se sont caractérisés par une diminution du percentile pour leur poids de 15 percentiles ou plus, et 25% se sont caractérisés par une diminution du percentile pour leur taille de 15 percentiles ou plus sur les courbes de référence de la croissance. Deux ans après le traitement, le poids de 16% des sujets est resté <15 percentiles ou plus en dessous de la courbe de référence de croissance pondérale et la taille de 1% des sujets est resté <15 percentiles ou plus en dessous de la courbe initiale de croissance staturale. **Grossesse/All**



PEGASYS[®]

peginterferon alfa-2a

COPEGUS[®]

ribavirine

Roche

**Donnez-lui
des chances
de guérir***

* Guérison = Réponse virologique soutenue (RVS : ARN-VHC indétectable 6 mois après la fin du traitement).
L'absence de répllication virale 6 mois après l'arrêt du traitement témoigne d'une infection guérie.