

Gastro-Highlights 2000

Résumé des exposés faits à l'occasion du symposium de gastro-entérologie à l'Hôpital Universitaire de Zürich, le 1^{er} juillet 2000.
Président: Professeur Michael Fried

E. L. Renner, T. Roesch, P. Bauerfeind, W. Schwizer, H.-P. Wirth,
C. Beglinger, M. Fried

Comme chaque année, les «Gastro-Highlights» ont eu lieu cet été à Zürich. Lors de cette manifestation de formation continue, désormais traditionnelle, on commence par présenter brièvement, lors de la «Digestive Disease Week» (DDW), les données les plus importantes et les plus intéressantes pour les praticiens qui ont été recueillies au cours de l'année précédente dans le domaine de la gastro-entérologie et de l'hépatologie, après quoi on les expose à des gastro-entérologues et internistes exerçant en clientèle.

Hépatologie

Syndrome de SHNA

La relation entre abus d'alcool et cirrhose du foie est connue de longue date. Par contre, les données concernant la progression de la stéatose/stéatohépatite non alcoolique – syndrome de SHNA – sont plus moins bien établies. Dans une étude portant sur 144 patients présentant un syndrome de SHNA, P. Angulo et coll. (1999) ont constaté une fibrose assez importante dans 20% des cas et une cirrhose pleinement constituée dans 17% des cas [1]. Les facteurs qui permettent de prévoir la progression ne sont pas encore bien définis. Il semble que l'âge supérieur à 45 ans, l'excès pondéral important (index de masse corporelle supérieur à 32 kg/m²), le diabète et un rapport ASAT/ALAT supérieur à 1 fassent partie de ces facteurs [1].

Hépatites virales

Chez des patients présentant une cirrhose décompensée due à une hépatite B, un traitement antiviral par la lamivudine a permis d'inhiber la répllication du virus de l'hépatite B et d'améliorer la fonction hépatique (score de Child-Pugh) [2]. Cela a probablement des incidences positives sur la survie et sur la nécessité d'une transplantation hépatique. Cependant,

dans cette étude aussi, une résistance à la lamivudine en monothérapie a été observée dans 3 cas sur 35. Pour l'instant, nous connaissons encore mal les conséquences d'un tel phénomène sur l'évolution de la maladie à moyen terme.

Depuis peu, on expérimente le PEG (polyéthylène-glycol)-interféron dans l'hépatite C chronique. Il s'agit d'une sorte d'interféron retard qu'il suffit d'administrer une fois par semaine. L'effet du PEG-interféron en monothérapie semble comparable à celui de l'interféron alpha classique associé à la ribavirine. Quel que soit le génotype, il agit mieux que l'interféron alpha [3, 4] et il est efficace en cas d'hépatite C avec fibrose évoluée ou cirrhose [5]. La tolérance est comparable à celle de l'interféron alpha [3, 4].

Maladies hépatiques cholestatiques

La cirrhose biliaire primitive est une maladie auto-immune cholestatique du foie qui, en l'absence de traitement, évolue vers la cirrhose. Le seul traitement établi est l'acide ursodésoxycholique, qui permet de retarder légèrement l'aggravation. Dans les cas où l'efficacité est insuffisante, on n'a cessé d'essayer les immunosuppresseurs ou les corticoïdes. Il est alors préférable d'utiliser des substances qui n'ont qu'un faible effet systémique. Dans une étude portant sur 40 patients, un traitement associant un glucocorticoïde (le budésone) et l'acide ursodésoxycholique a significativement amélioré l'aspect histologique du foie et divers paramètres biologiques, comparativement à l'association acide ursodésoxycholique plus placebo [6]. De plus, on n'a pas observé de diminution de la densité osseuse sous traitement par le budésone. Cependant, une autre étude – de méthodologie différente, il est vrai – a montré une diminution de la densité osseuse [7].

Maladies hépatiques héréditaires

Mendler et coll. ont pour la première fois démontré une relation entre résistance à l'insuline ou diabète et surcharge en fer (en dehors du cadre d'une hémochromatose héréditaire). Dans leur étude portant sur 161 patients présentant une surcharge hépatique en fer sans hémochromatose héréditaire, ils ont constaté, dans plus de la moitié des cas, un syndrome de résistance à l'insuline avec perturbation de la tolérance au glucose, hyperlipidémie et obésité (index de masse corporelle supérieur à 25 kg/m²) [8]. Il s'agit peut-être ici de la définition d'une nouvelle maladie.

Tumeurs du foie

Une transplantation est-elle indiquée en cas de cirrhose du foie (Child A)? En cas de tumeur de petite taille, la survie à moyen terme (sans récurrence) est nettement meilleure après une transplantation qu'après une résection, à condition que le délai d'attente avant la transplantation soit suffisamment bref [9]. Or, les organes de donneurs disponibles sont loin de couvrir les besoins. Il faut donc absolument trouver des stratégies qui permettent d'endiguer le développement tumoral chez les patients qui se trouvent sur la liste d'attente.

Correspondance:
Pr Michael Fried
Universitätsspital
DIM, Gastroenterologie
Rämistrasse 100
CH-8091 Zurich
E-mail: michael.fried@dim.usz.ch

Endoscopie

Histologie endoscopique

De nets progrès ont été accomplis dans le domaine de l'imagerie endoscopique [10]. Sur les clichés obtenus par «Laser Scanning Confocal Microscopy», on peut identifier les cellules et noyaux cellulaires individuels de la muqueuse. La tomographie à cohérence optique permet d'obtenir des images comme lors d'une échographie. Lors de cet examen, on mesure la réflexion de la lumière infrarouge [11, 12].

Il y a aussi des progrès dans le domaine du diagnostic de routine, en particulier pour le diagnostic initial et le suivi de l'œsophage de Barrett. Une question reste posée: Dans quels cas faut-il réaliser une biopsie au niveau de la zone de transition entre l'œsophage et l'estomac [13, 14]? En attendant d'avoir élucidé la signification de l'épithélium intestinal à cet endroit (métaplasie du cardia?, muqueuse de Barrett?), il faut effectuer une biopsie si la ligne Z est irrégulière et si les langues sont courtes. Tonelotto et son équipe ont essayé de distinguer la muqueuse du cardia de la muqueuse de Barrett par endoscopie avec agrandissement. En cas de «type gastrique» (aspect de type I) ils n'ont jamais observé de métaplasie intestinale dans les 44 cas étudiés, alors que ce phénomène a été constaté dans 85% des cas de «type intestinal» (aspect de type II) [15].

Comment faut-il surveiller un patient atteint d'œsophage de Barrett? Les résultats obtenus jusqu'ici avec la coloration par le bleu de méthylène sont trop hétérogènes pour que l'on puisse utiliser cette méthode pour l'identification d'une dysplasie importante ou d'un cancer au stade initial. Le mieux, même si cela prend du temps, c'est sans doute que l'endoscopiste apprenne à reconnaître une muqueuse d'aspect «normal» et une anomalie (pré)maligne traduisant un œsophage de Barrett.

Traitement endoscopique du reflux

Dans une étude multicentrique américaine, la «machine à coudre endoscopique» a certes permis d'améliorer les symptômes de reflux mais non le score de reflux [16]. En revanche, le découvreur de cette méthode fait valoir de bons résultats [17].

Triadafilopoulos et son équipe ont présenté des données plus solides concernant leur méthode appelée «Stretta procedure». Il s'agit d'une méthode qui consiste à appliquer une énergie de radiofréquence dans la paroi de la zone de transition entre l'œsophage et l'estomac. Au bout de 6 mois, les patients souffrant de reflux et d'œsophagite (degré I et II) présentent les caractéristiques suivantes: moins de pyrosis, meilleure qualité de vie et raccourcissement de la période pendant laquelle le pH est acide (<4) [18].

MRCP

Les modalités rationnelles de l'utilisation clinique de la MRCP, une nouvelle méthode de radiologie endoscopique, ne sont pas pour l'instant évaluées de façon fiable et la population de patients justiciables de cet examen n'est pas précisément définie. D'après nos ré-

sultats personnels, cette méthode paraît convenir pour le diagnostic des maladies pancréatiques (spécificité 100%, sensibilité moyenne 90%) [19]. Pour l'instant, elle ne convient pas pour l'examen systématique des patients qui présentent des troubles épigastriques droits ou une légère augmentation des paramètres traduisant une cholestase ou une atteinte pancréatique. On peut peut-être utiliser cette méthode quand une ERCP n'est pas clairement indiquée.

Coloscopie virtuelle

Nous ne savons pas encore précisément dans quelle mesure la coloscopie virtuelle convient pour le dépistage des polypes. Plus les polypes sont petits, moins la méthode est fiable [20].

Tumeurs du côlon et perturbations fonctionnelles du côlon

Dépistage du cancer du côlon

Il existe quatre méthodes dont l'usage est recommandé: la recherche de sang occulte dans les selles, la sigmoïdoscopie ou l'association des deux, le lavement baryté et la coloscopie.

Recherche de sang occulte dans les selles

Du point de vue théorique, cet examen est une mauvaise méthode de dépistage car sa sensibilité est insuffisante. Ce test de dépistage permet néanmoins de diminuer de 33% la mortalité par cancer colorectal sur 18 ans [21]. Il vaut donc mieux effectuer une recherche de sang occulte dans les selles que ne faire aucun dépistage. Le fait déterminant, c'est que l'examen n'est utilisé que chez des personnes asymptomatiques qui, de plus, n'appartiennent pas à une population à risque.

Sigmoïdoscopie

Une étude randomisée portant sur 328 patients a montré que les infirmières étaient tout aussi compétentes que les médecins pour réaliser une sigmoïdoscopie [22]. Les médecins ont méconnu 20% des polypes et les infirmières 21%.

Lavement baryté et coloscopie

Le lavement baryté à double contraste, de toute façon peu pratiqué en Europe, est nettement inférieur à la coloscopie [23]. La sensibilité atteint seulement 30 à 50% selon la dimension du polype (<0,5/>1 cm) [23].

La coloscopie demeure la méthode de dépistage la plus efficace.

Cancer du côlon héréditaire non polypeux (CCHNP)

10% de l'ensemble des cancers colorectaux appartiennent à cette catégorie. On pose ce diagnostic quand on connaît au moins trois personnes apparentées atteintes de cancer colorectal ou de cancer de l'endomètre, de l'intestin grêle, de l'uretère ou du bassin. Conséquence: surveillance coloscopique, gynécologique et urologique étroite des patients à risque, afin de dépister également les cancers associés.

Comme le montre une étude finlandaise portant sur 252 patients, un dépistage coloscopique tous les trois ans permet de diminuer considérablement aussi bien l'incidence que la mortalité [24]. Dans cette étude, la période d'observation a duré 15 ans.

En Suisse, le CCHNP est trop rarement décelé parce que les médecins n'y pensent généralement pas assez tôt. Chez les patients à risque, une analyse génétique peut être effectuée. Chez les personnes génétiquement prédisposées, il est recommandé de pratiquer une coloscopie tous les deux ans à partir de l'âge de 25 ans. Une chimioprévention par des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) n'est vraisemblablement pas opportune.

Prévention du cancer du côlon

On décrit régulièrement une relation entre toutes sortes d'aliments, de constituants des aliments et de médicaments et le cancer du côlon. Cependant, les études prospectives sont rares et n'ont généralement pas montré de telle relation.

La consommation d'une alimentation riche en fibres reste considérée comme importante, bien que des études récentes ne montrent pas de diminution de l'incidence [25, 26]. Dans une étude prospective «cas/témoin», Sinha et coll. confirment l'hypothèse que la consommation de viande (surtout la viande rouge complètement rôtie) constitue un facteur de risque [27]. Le seul facteur qui se soit avéré efficace à titre préventif est le calcium. Dans une étude menée pendant 4 ans comparativement à un placebo sur un effectif de 930 patients souffrant d'adénome (prévention secondaire, après traitement), l'apport de 1200 mg de calcium par jour a permis d'obtenir une réduction significative des polypes, de 15% ($p = 0,03$) [28].

Il y a déjà assez longtemps que les AINS sont crédités d'un effet préventif. Des expérimentations animales indiquent que l'effet dépend essentiellement de la COX-2. Cependant, les résultats de la première étude concernant l'un des nouveaux inhibiteurs de la COX-2, qui ont été publiés en juin, sont décevants. Chez les patients présentant une polyposé familiale, le célécoxib (100 ou 400 mg deux fois par jour) a certes permis de réduire le risque de cancer comparativement au placebo (réduction de 12% et 28%, respectivement), mais ce résultat est nettement inférieur au succès escompté [29].

Côlon irritable

L'alosétron est un nouvel antagoniste des récepteurs 5-HT₃ disponible pour le traitement du côlon irritable. Dans une étude menée comparativement à un placebo auprès de 647 femmes (dont 70% souffraient essentiellement de diarrhée), les douleurs se sont atténuées dans 41% des cas sous alosétron contre 29% sous placebo [30]. La fréquence élevée des abandons de traitement ($n = 79$ sous traitement actif, $n = 53$ sous placebo) donne toutefois à réfléchir.

Comme alternative, on peut utiliser la médecine naturelle, en l'occurrence une plante médicinale chinoise (*Aristolochia fangchi*) [31]. L'innocuité des remèdes naturels demeure toutefois inconnue.

Reflux

Hernie hiatale

La hernie hiatale joue-t-elle un rôle dans la pathogénie du reflux ou s'agit-il seulement d'une coïncidence? On peut se poser la question puisque 50 à 94% des patients souffrant de reflux présentent une hernie hiatale. Chez les patients présentant une hernie hiatale, la plupart des épisodes de reflux surviennent lors de la déglutition. Peter J. Kahrilas a observé une relation entre la dimension d'une hernie et la fréquence des relaxations sphinctériennes transitoires qui accentuent le reflux [32]. Cette étude confirme donc le rôle étiologique de la relaxation spontanée du sphincter inférieur de l'œsophage. Ce phénomène se produit environ 2,5 fois par heure chez les sujets sains, 6 à 7 fois par heure en cas de reflux et environ 12 fois par heure en cas de hernie hiatale.

Traitement prolongé par les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

Quels sont les effets d'un traitement prolongé par les inhibiteurs de la pompe à protons sur la muqueuse gastrique? E. C. Klinkenberg-Knol a suivi 203 patients atteints d'œsophagite par reflux traitée par l'oméprazole pendant 6,5 ans [33]. Cette étude montre une nouvelle fois un effet fiable de l'oméprazole (20 mg par jour), comme l'atteste la faible incidence des récurrences: 1 cas pour 8,5 années de traitement chez les patients sans infection à *Helicobacter pylori* (Hp) et un cas pour 10 années de traitement chez les patients avec infection à *Helicobacter pylori*. Dans tous les cas de rechute, l'œsophagite par reflux a guéri sous traitement par l'oméprazole; dans 40% des cas, il a fallu augmenter la posologie pour obtenir ce résultat. Il n'y a pas eu de complications sous traitement, on n'a observé ni dysplasies, ni néoplasies de la muqueuse gastrique [33].

L'étude de Lars Lundell menée pendant trois ans auprès de 310 patients souffrant de reflux montre elle aussi qu'une inhibition prolongée de la sécrétion acide chez les patients infectés par *Helicobacter pylori* n'augmente pas la fréquence des métaplasies intestinales [34], en dépit de la constatation d'une légère augmentation de la fréquence de l'atrophie de la muqueuse gastrique.

Œsophage de Barrett

En cas d'œsophage de Barrett, le risque d'adénocarcinome est multiplié par 30 à 125. L'œsophage de Barrett peu étendu, la forme la plus fréquente (<3 cm), est-il moins dangereux que l'œsophage de Barrett classique (>3 cm)? Dans son étude qui porte sur un effectif global de 309 patients, R. Rudolph ne constate pas de différence [35]. Le risque de dysplasie est toutefois beaucoup plus élevé en cas de métaplasie intestinale sur œsophage de Barrett peu étendu qu'en cas de métaplasie intestinale du cardia gastrique [36].

La suppression de l'acidité permet-elle d'éviter la dysplasie de l'épithélium œsophagien? La réponse est: probablement oui. Toutefois, la disparition des symptômes sous traitement inhibiteur de l'acidité ne

constitue pas un critère fiable pour l'évaluation de l'efficacité thérapeutique [37]: dans 20 à 40% des cas d'œsophage de Barrett, la suppression de l'acidité est incomplète – malgré la disparition des symptômes – si bien que l'œsophage continue à être exposé à une acidité excessive [38, 39]. Cela a des effets néfastes sur la différenciation et la prolifération cellulaires et [38] et favorise le développement d'une dysplasie. Conséquence pour le praticien: en cas d'œsophage de Barrett, il faut contrôler la suppression de l'acidité par pH-métrie sur 24 heures et éviter les pics d'acidité (surtout la nuit).

Opération antiréflux

Les complications peropératoires et péri-opératoires sont plus fréquentes en cas de laparoscopie (fundoplication laparoscopique) qu'en cas de laparotomie (fundoplication à ciel ouvert) [40]. D'après J. E. Bais, le risque relatif de dysphagie, de reflux et de hernie est de 8,8 avec la laparoscopie. La revue générale de T. K. Ratanen montre elle aussi que la laparoscopie est moins favorable que la laparotomie [41]. Nous ignorons si ces données reflètent seulement une augmentation de la fréquence des complications de la laparoscopie pendant la «phase d'apprentissage» ou s'il s'agit d'une différence réelle entre les techniques opératoires.

L'étude de Hui nous rappelle que les nausées peuvent aussi être une conséquence du reflux. Après une opération antiréflux laparoscopique, tout juste les deux tiers de ses patients étaient guéris des nausées [42].

Dyspepsie, maladies ulcéreuses et *Helicobacter pylori*

Dyspepsie

Quand faut-il instaurer un traitement spécifique chez un patient présentant une dyspepsie? A ce propos, Nick Talley présente un nouvel algorithme, avec une limite d'âge un peu plus élevée [43]. D'après cet algorithme, il faut rechercher la présence d'une infection à *Helicobacter pylori* chez un patient de moins de 50 ans qui présente une dyspepsie depuis 4 semaines. Si le test est positif, une éradication est recommandée; si le test est négatif, un traitement empirique est conseillé; si la réponse au traitement est insuffisante, il faut effectuer une endoscopie. Si le patient a plus de 50 ans, s'il présente des symptômes d'alarme ou reçoit un traitement oral par des AINS, il faut toujours effectuer une endoscopie. En cas de mise en évidence d'une maladie structurelle, il faut instaurer un traitement spécifique.

Infection par *Helicobacter pylori*

Dans quelques situations, la présence d'une infection à *Helicobacter pylori* s'est avérée avantageuse. Ainsi, une œsophagite par reflux guérit significativement plus vite sous traitement par un IPP en cas d'infection à *Helicobacter pylori* que chez les patients non infectés par *Helicobacter pylori* [44].

Une gastrite chronique du corps – généralement due à une infection par *Helicobacter pylori* – protège

contre une œsophagite par reflux. Une analyse de El-Serag montre une réduction de 70% du risque relatif de reflux [45]. En revanche, l'infection à *Helicobacter pylori* n'a manifestement pas d'influence nette sur le degré d'une œsophagite [46]. La prévalence de l'infection par *Helicobacter pylori* est cependant plus élevée chez les patients sans reflux gastro-œsophagien que chez les patients présentant un reflux.

L'étude de Gillen illustre l'aspect important que constitue le rebond d'hypersécrétion d'acide gastrique après l'arrêt d'un traitement par un IPP [47]: la sécrétion basale d'acide augmente plus chez les personnes non infectées par *Helicobacter pylori* que chez les personnes infectées par *Helicobacter pylori*. Cette étude n'a pas montré de différence sur le plan de la sécrétion maximale d'acide.

Ulcère, hémorragie ulcéreuse et AINS

Divers facteurs augmentent le risque d'hémorragie ulcéreuse: traitement anticoagulant oral («Odds Ratio» 7,8), insuffisance cardiaque (OR 5,9), dyspepsie (OR 4,0), antécédents d'ulcère (OR 3,8), diabète (OR 3,1), corticoïdes (OR 2,7) et tabagisme (OR 1,6) [48]. Le risque est très élevé si le patient prend en même temps des corticoïdes et des AINS (OR 9,0). Chez les patients traités par des AINS, le risque hémorragique est plus élevé en cas d'infection par *Helicobacter pylori* qu'en l'absence d'une telle infection; ce risque est maximal s'il y a à la fois une infection par *Helicobacter pylori* et des antécédents d'hémorragie ulcéreuse (OR 9,74) [49].

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), souvent utilisés pour le traitement de la dépression, multiplient par trois le risque d'hémorragie gastro-intestinale haute [50].

Il n'existe pas pour l'instant de recommandations claires concernant le traitement de l'infection à *Helicobacter pylori* chez les patients recevant des AINS. Si la poursuite du traitement par des AINS est indispensable, la méthode la plus appropriée semble être l'administration préventive d'un IPP (par exemple 20 mg d'oméprazole).

Le risque d'ulcères gastro-intestinaux est certes réduit avec les nouveaux AINS, c'est-à-dire les inhibiteurs spécifiques de la COX-2 célécoxib et rofécoxib [51, 52]. Cependant, un patient traité par un inhibiteur de la COX-2 peut parfaitement avoir un ulcère.

Eradication d'*Helicobacter pylori*

Les nouvelles indications potentielles d'une éradication de *Helicobacter pylori* sont la gastrite lymphocytaire, surtout la gastrite du corps [53], le lymphome gastrique MALT faiblement malin, y compris avec infiltration assez profonde dans la paroi gastrique [54], et l'anémie par carence en fer d'étiologie indéterminée, qui régresse parfois très bien après un traitement d'éradication, si bien qu'il devient inutile de poursuivre l'apport substitutif de fer [55].

Il a été une nouvelle fois confirmé que c'est la «trithérapie» qui permet d'obtenir les meilleurs taux d'éradication [56]. Les taux d'éradication compris entre 80 et 90% sont obtenus grâce aux IPP; quand

on n'utilise pas d'inhibiteur de l'acidité, le taux d'éradication diminue considérablement [57]. A partir de l'année prochaine, les médecins disposeront d'un nouvel IPP très puissant, l'ésoméprazole. D'après les premières études, ce médicament, utilisé en tant que composante d'une trithérapie, permet d'obtenir des taux d'éradication au moins aussi bons que ceux obtenus avec l'oméprazole (entre 86 et 90%). Les données ont été présentées lors de la DDW 2000 [58, 59].

Pour ce qui est de l'effet des IPP pour l'éradication de *Helicobacter pylori*, le génotype du patient du point de vue du métabolisme des IPP joue un rôle. Chez les «mauvais métaboliseurs», qui dégradent plus lentement les IPP, le résultat est meilleur que chez les «métaboliseurs rapides». Cependant, même chez des métaboliseurs rapides chez lesquels le traitement initial avait échoué, l'infection a pu être éradiquée après augmentation de la posologie de l'IPP [60].

Il semble que le taux de résistance d'*Helicobacter pylori* aux macrolides tels que la clarithromycine fluctue autour d'environ 10%, alors que le taux de résistance aux nitro-imidazoles tels que le métronidazole augmente [61]. Un schéma par étapes préconisé depuis peu tient compte de la situation actuelle des résistances. Premier essai: trithérapie comportant un IPP, un macrolide (clarithromycine) et une aminopénicilline (amoxicilline); deuxième essai avec du métronidazole à la place de la clarithromycine. Il ne semble pas judicieux d'associer initialement la clarithromycine et le métronidazole. Si le deuxième essai échoue lui aussi, il faut choisir le traitement en fonction de l'antibiogramme, le traitement devant alors comporter des doses fortes d'IPP et de l'amoxicilline (modifié d'après de Boer [62]).

Il ne faut pas négliger le problème de l'induction de résistances aux antibiotiques dans la flore intestinale. Alors qu'après un échec thérapeutique les *Helicobacter pylori* résistants restent pour l'essentiel dans l'estomac, des germes intestinaux résistants continuent à être excrétés dans les selles pendant des semaines après la fin du traitement [63]. C'est aussi pour cette raison qu'il faut soigneusement évaluer la nécessité de l'éradication des germes.

L'éradication de *Helicobacter pylori* par une trithérapie – IPP, amoxicilline et clarithromycine – peut induire, rarement, des complications qui consistent en une colite pseudomembraneuse et une arthrite réactionnelle liée à *Clostridium difficile* [64]. On peut s'attendre à une augmentation de la fréquence de la complication «colite pseudomembraneuse» parce que l'amoxicilline remplace de plus en plus le métronidazole dans les recommandations thérapeutiques actuelles.

Maladies intestinales inflammatoires chroniques

Maladie de Crohn

C'est surtout dans le domaine du traitement de la maladie de Crohn active que l'on enregistre des progrès, avec l'introduction de nouvelles substances. A l'heure actuelle, il existe en Suisse quatre médicaments diri-

gés contre le facteur nécrosant des tumeurs alpha (TNF alpha): des anticorps dirigés contre le TNF alpha, infliximab, étanercept et CDP 571, ainsi que la thalidomide, un antagoniste du récepteur du TNF alpha. Il n'existe d'études cliniques de grande ampleur que pour l'infliximab.

Les études concernant les anticorps dirigés contre le TNF alpha montrent des taux de rémission compris entre 29 et 53% [65–68]. L'infliximab a permis d'obtenir une nette réduction de l'activité de la maladie chez les deux tiers des patients traités et une rémission complète dans un tiers des cas. Dans le cadre de la surveillance post-marketing qui a porté sur plus de 50 000 patients atteints de maladie de Crohn, on n'a pas recensé d'effets secondaires graves après traitement par l'infliximab. Une étude concernant le traitement au long cours n'a pas non plus révélé de problèmes de sécurité d'emploi [69]. L'incidence des tumeurs solides et des infections graves n'est pas plus élevée que sous placebo (4,8 contre 4,7%); la fréquence des lymphomes est plus élevée que sous placebo (9,1 contre 0%) mais ce fait semble en rapport avec la maladie sous-jacente; les incidents lors de la perfusion sont relativement rares (4,8%) [69, 70].

On considère aujourd'hui qu'un traitement par l'infliximab est indiqué en cas de maladie de Crohn active réfractaire au traitement classique et chez les patients présentant des fistules de drainage. Cependant, le traitement au long cours de la maladie n'est pas encore clarifié. Les patients répondent généralement de façon spectaculaire à l'infliximab, mais une récurrence est possible après l'arrêt du traitement. L'évolution naturelle de la maladie ne semble pas être modifiée.

Dans des études ouvertes non contrôlées contre placebo concernant la maladie de Crohn active, la thalidomide a permis d'obtenir des taux de rémission élevés (64% à 70%). Les effets secondaires de cette substance sont bien connus (effets tératogènes). Il faut donc l'utiliser de façon très prudente et parfaitement justifiée.

Le mycophénolate mofétil (MMF) ne permet pas d'obtenir ou de maintenir une rémission en cas de maladie de Crohn active [71, 72]. En association avec des corticoïdes, il n'est pas plus efficace qu'un traitement associant azathioprine et stéroïdes.

Le méthotrexate joue un rôle croissant pour le maintien de la rémission dans la maladie de Crohn. Une étude menée en double insu comparativement à un placebo pendant 40 semaines sur un effectif global de 76 patients a montré que le taux de rémission était significativement plus élevé sous méthotrexate que sous placebo (65% contre 39%); les besoins en corticoïdes étaient également diminués (28% contre 39%) [73]. Il ne faut pas utiliser le méthotrexate chez les patients présentant une maladie hépatique ou un diabète.

D'après une étude pilote, l'hormone de croissance semble améliorer l'efficacité du traitement en cas de maladie de Crohn. Un traitement de 4 mois (en plus du traitement habituel) diminue nettement l'activité de la maladie [74].

D'après une étude prospective menée comparativement à un placebo pendant 18 mois, une prophylaxie postopératoire par la mésalazine (4 g par jour) n'a pas d'influence sur l'évolution de la maladie de Crohn [75].

Colite ulcéreuse

Le traitement probiotique de la colite ulcéreuse active par des bactéries *E. coli* non pathogènes semble constituer une alternative. La première étude comparative menée en double insu sur un effectif de 116 patients n'a pas montré de différences significatives entre mésalazine et administration de *E. coli* (les deux préparations étant l'une et l'autre associées à des corticoïdes et à de la gentamicine) du point de vue des taux de rémission et des récives [76]. Toutefois, dans cette étude, la mésalazine a été utilisée à très faible posologie.

En cas de maladie intestinale inflammatoire, il se pose un problème qui tient à l'augmentation du risque de fracture. D'après une analyse danoise, les femmes sont particulièrement exposées, surtout si elles fument [77]. Dans cette étude, les corticoïdes ne constituaient pas des facteurs de risque.

Coût de la maladie

Des données émanant des Etats-Unis permettent pour la première fois d'évaluer le coût de la maladie de Crohn [78]. Il en ressort que 29% du coût du traitement sont imputables aux préparations d'acide 5-amino-salicylique. Ce sont les interventions chirurgicales qui représentent la majeure partie du coût. Ce sont également elles qui permettent d'obtenir les rémissions les plus longues. D'une manière générale, les stratégies thérapeutiques les plus économiques sont celles qui permettent d'obtenir un taux de rémission élevé et des rémissions durables.

Références

- Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999;30:1356-62.
- Villeneuve JP, Condreay LD, Willems B, Pomier-Layrargues G, Fenyves D, Bilodeau M, et al. Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis. *Hepatology* 2000;31:207-10.
- Trepo C, Lindsay K, Niederau C, Schiffman M, Gordon S, Hoefs J, et al, for the Hepatitis Interventional Therapy Group. Pegylated interferon alfa-2b (PEG-Intron) monotherapy is superior to interferon alfa-2b (Intron A) for the treatment of chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2000;32(Suppl 2):29.
- Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, Heathcote EJ, Lai MY, Gane E, et al. Evaluation of the safety and efficacy of once-weekly PEG-interferon alfa-2a (PEGASYS) for chronic hepatitis C. A multinational randomized study. *Hepatology* 2000;32(Suppl 2):29.
- Heathcote J, Schiffman ML, Cooksley G, Dusheiko GM, Lee SS, Balart L, et al. Multinational evaluation of the efficacy and safety of once-weekly PEG-interferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C with compensated cirrhosis. *Hepatology* 1999;30:316A.
- Leuschner M, Maier KP, Schlichting J, Strahl S, Herrmann G, Dahm HH, et al. Oral budesonide and ursodeoxycholic acid for treatment of primary biliary cirrhosis: results of a prospective double-blind trial. *Gastroenterology* 1999;117:918-25.
- Angulo P, Jorgensen RA, Keach JC, Dickson ER, Smith C, Lindor KD. Oral budesonide in the treatment of patients with primary biliary cirrhosis with a suboptimal response to ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2000;31:318-23.
- Mendler MH, Turlin B, Moirand R, Jouanolle AM, Sapay T, Guyader D, et al. Insulin resistance-associated hepatic iron overload. *Gastroenterology* 1999;117:1155-63.
- Llovet JM, Fuster J, Bruix J for the Barcelona Liver Clinic Cancer (BLCC) Group. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999;30:1434-40.
- Inoue H, Igari T, Nishikage T, Ami K, Yoshida T, Iwai T. A novel method of virtual histopathology using laser scanning confocal microscopy in-vitro with untreated fresh specimens from the gastrointestinal mucosa. *Endoscopy* 2000;32(6):439-43.
- Jäckle S, Gladkova N, Feldchtein F, Terentjeva A, Brand B, Gelikonov G, et al. In vivo endoscopic optical coherence tomography of the human gastrointestinal tract - toward optical biopsy. *Endoscopy* 2000;32:743-9.
- Jäckle S, Gladkova N, Feldchtein F, Terentjeva A, Brand B, Gelikonov G, et al. In vivo endoscopic optical coherence tomography of esophagitis, Barrett's esophagus, and adenocarcinoma of the esophagus. *Endoscopy* 2000;32:750-5.
- Ott R, Roesch T, Mueblen J, Birkner B, Heldwein W, Hoechter W, et al. Much ado about the "ultrashort" Barrett esophagus? Results from the Munich multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2000;51:A114.
- Nakamura M, Kawano T, Endo M, Iwai T. Intestinal metaplasia at the esophagogastric junction in Japanese patients without clinical Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1999;94(11):3145-9.
- Tonelotto EB, Torrealini RS, Coelho NV, Kurban A. Magnifying endoscopy can make the diagnosis of specialized intestinal metaplasia at the esophagogastric junction. *Gastrointest Endosc* 2000;51:A117.
- Filipi CJ, Edmundowicz SA, Gostout CJ, Lehman GA, Rajiman IL, Rothstein RL, et al. Transoral endoscopic suturing for gastroesophageal reflux disease: A multicenter trial. *Gastrointest Endosc* 2000;51:A143.
- Swain P, Park PO, Kjellin T, Gong F, Kadirkamanathan SS, Appleyard M. Endoscopic gastroplasty for gastro-esophageal reflux disease. *Gastrointest Endosc* 2000;51:A144.
- Triadafilopoulos G, Utley DS, DiBaise J, Nostrant T, Stollman NH, Rabine J, et al. Radiofrequency energy application to the gastroesophageal junction for the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Gastrointest Endosc* 2000;51:A223.
- Roesch T, Helmberger H, Hollerhoff K, Born P, Leban T, Fritzn N, et al. Do patients with a low suspicion of biliary and pancreatic disease need MRCP? A prospective study using ERCP as gold standard. *Gastrointest Endosc* 2000;51:A188.
- Fenlon HM, Nunes DP, Schroy PC 3rd, Barish MA, Clarke PD, Ferrucci JT. A comparison of virtual and conventional colonoscopy for the detection of colorectal polyps. *N Engl J Med* 1999;341(20):1496-503.
- Mandel JS, Church TR, Ederer F, Bond JH. Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(5):434-7.

- 22 Schoenfeld P, Lipscomb S, Crook J, Dominguez J, Butler J, Holmes L, et al. Accuracy of polyp detection by gastroenterologists and nurse endoscopists during flexible sigmoidoscopy: A randomized trial. *Gastroenterology* 1999; 117:312-8.
- 23 Winawer SJ, Stewart ET, Zauber AG, Bond JH, Ansel H, Wayne JD, et al. A comparison of colonoscopy and double-contrast barium enema for surveillance after polypectomy. National Polyp Study Working Group. *N Engl J Med* 2000; 342(24):1766-72.
- 24 Jarvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, Aktan-Collan K, Aaltonen LA, Peltomaki P, et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2000; 118(5):829-34.
- 25 Schatzkin A, Lanza E, Corle D, Lance P, Iber F, Caan B, et al. Lack of effect of a low-fat, high-fiber diet on the recurrence of colorectal adenomas. Polyp Prevention Trial Study Group. *N Engl J Med* 2000;342(16):1149-55.
- 26 Alberts DS, Martinez ME, Roe DJ, Guillen-Rodriguez JM, Marshall JR, van Leeuwen JB, et al. Lack of effect of a high-fiber cereal supplement on the recurrence of colorectal adenomas. Phoenix Colon Cancer Prevention Physician's Network. *N Engl J Med* 2000;342(16):1156-62.
- 27 Sinha R, Chow WH, Kulldorff M, Denobile J, Butler J, Garcia-Closas M, et al. Well-done, grilled red meat increases the risk of colorectal adenomas. *Cancer Research* 1999; 59(17):4320-4.
- 28 Baron JA, Beach M, Mandel JS, van Stolk RU, Haile RW, Sandler RS, et al. Calcium supplements for the prevention of colorectal adenomas. *N Engl J Med* 1999;340(2):101-7.
- 29 Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, Wallace MH, Hawk E, Gordon GB, et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 2000;342(26):1946-52.
- 30 Camilleri M, Northcutt AR, Kong S, Dukes GE, McSorley D, Mangel AW. Efficacy and safety of alosetron in women with irritable bowel syndrome: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2000;355:1035-40.
- 31 Bensoussan A, Talley NJ, Hing M, Menzies R, Guo A, Ngu M. Treatment of irritable bowel syndrome with chinese herbal medicine: a randomised controlled trial. *JAMA* 1998; 280:1585-9.
- 32 Kahrilas PJ, Shi G, Manka M, Joehl RJ. Increased frequency of transient lower esophageal sphincter relaxation induced by gastric distension in reflux patients with hiatal hernia. *Gastroenterology* 2000;118(4):688-95.
- 33 Klinkenberg-Knol EC, Nelis F, Dent J, Snel P, Mitchell B, Prichard P, et al. Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: efficacy, safety, and influence on gastric mucosa. *Gastroenterology* 2000; 118(4):661-9.
- 34 Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE, Pedersen SA, Thor K, Andersson A, et al. Lack of effect of acid suppression therapy on gastric atrophy. Nordic GERD Study Group. *Gastroenterology* 1999;117(2):319-26.
- 35 Rudolph RE, Vaughan TL, Storer BE, Haggitt RC, Rabinovitch PS, Levine DS, Reid BJ. Effect of segment length on risk for neoplastic progression in patients with Barrett esophagus. *Ann Intern Med* 2000;132(8):612-20.
- 36 Sharma P, Weston AP, Morales T, Topalovski M, Mayo MS, Sampliner RE. Relative risk of dysplasia for patients with intestinal metaplasia in the distal esophagus and in the gastric cardia. *Gut* 2000;46(1):9-13.
- 37 Castell DO, Katzka DA. Importance of adequate acid suppression in the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 1999;117(6):1509-10.
- 38 Quatu-Lascar R, Fitzgerald RC, Triadafilopoulos G. Differentiation and proliferation in Barrett's esophagus and the effects of acid suppression. *Gastroenterology* 1999; 117(2):327-35.
- 39 Ortiz A, Martinez de Haro LF, Parrilla P, Molina J, Bermejo J, Munitiz V. 24-h pH monitoring is necessary to assess acid reflux suppression in patients with Barrett's oesophagus undergoing treatment with proton pump inhibitors. *Br J Surg* 1999;86(11):1472-4.
- 40 Bais JE, Bartelsman JF, Bonjer HJ, Cuesta MA, Go PM, Klinkenberg-Knol EC, et al. Laparoscopic or conventional Nissen fundoplication for gastro-esophageal reflux disease: randomised clinical trial. The Netherlands Antireflux Surgery Study Group. *Lancet* 2000;355:170-4.
- 41 Rantanen TK, Salo JA, Sipponen JT. Fatal and life-threatening complications in antireflux surgery: analysis of 5502 operations. *Br J Surg* 1999;86(12):1573-7.
- 42 Hui TT, Fass SM, Giurgiu DI, Iida A, Takagi S, Phillips EH. Gastroesophageal disease and nausea: does fundoplication help or hurt? *Arch Surg* 2000;135(5):545-9.
- 43 Talley NJ, Axon A, Bytzer P, Holtmann G, Lam SK, Van Zanten S. Management of uninvestigated and functional dyspepsia: a working part report for the World Congress of Gastroenterology 1998. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1135-48.
- 44 Holtmann G, Cain C, Malfertheiner P. Gastric Helicobacter pylori infection accelerates healing of reflux esophagitis during treatment with proton pump inhibitor pantoprazole. *Gastroenterology* 1999;117:11-6.
- 45 El-Serag HB, Sonnenberg A, Jamal MM, Inadomi JM, Crooks LA, Feddersen RM. Corpus gastritis is protective against reflux esophagitis. *Gut* 1999;45:181-5.
- 46 O'Connor HJ. Helicobacter pylori and gastroesophageal reflux disease - clinical implications and management. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:117-27.
- 47 Gillen D, Wirz AA, Ardill JE, McColl KE. Rebound hypersecretion after omeprazole and its relation to on-treatment acid suppression and Helicobacter pylori status. *Gastroenterology* 1999;116:239-47.
- 48 Weil J, Langman MJ, Wainwright P, Lawson DH, Rawlins M, Logan RF, et al. Peptic ulcer bleeding: accessory risk factors and interactions with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 2000;46:27-31.
- 49 Aalykke C, Lauritsen JM, Hallas J, Reinholdt S, Krogfelt K, Lauritsen K. Helicobacter pylori and risk of ulcer bleeding among users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a case-control study. *Gastroenterology* 1999;116:1305-9.
- 50 de Abajo FJ, Rodriguez LA, Montero D. Association between selective serotonin reuptake inhibitors and upper gastrointestinal bleeding: population-based case-control study. *Br Med J* 1999;319:1106-9.
- 51 Laine L, Harper S, Simon T, Bath R, Johanson J, Schwartz H, et al. A randomized trial comparing the effect of rofecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, with that of ibuprofen on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. *Gastroenterology* 1999;117:776-83.
- 52 Feldman M, McMahon AT. Do cyclooxygenase-2-inhibitors provide benefits similar to those of traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs, with less gastrointestinal bleeding? *Ann Intern Med* 2000;132:134-43.
- 53 Hayat M, Arora DS, Dixon MF, Clark B, O'Mahony S. Effects of Helicobacter pylori eradication on the natural history of lymphocytic gastritis. *Gut* 1999;45:495-8.
- 54 Steinbach G, Ford R, Glover G, Sample D, Hagemeister FB, Lynch PM, et al. Antibiotic treatment of gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Ann Intern Med* 1999; 131:88-95.
- 55 Annibale B, Marignani M, Monarca B, Antonelli G, Marcheggiano A, Martino G, et al. Reversal of iron deficiency anemia after Helicobacter pylori eradication in patients with asymptomatic gastritis. *Ann Intern Med* 1999;131:668-72.
- 56 Unge P. The OAC and OMC options. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11(Suppl 2):S9-S17.
- 57 Lind T, Megraud F, Unge P, Bayerdorffer E, O'morain C, Spiller R, et al. The MACH 2 study: role of omeprazole in eradication of Helicobacter pylori with 1-week triple therapies. *Gastroenterology* 1999;116:248-53.

- 58 Tulassay Z, Kryszewski A, Dit P, Kleczkowski D, Rudzinski J, Bartuz Z, et al. 7-day treatment with esomeprazole-based triple therapy eradicates *H. pylori* (Hp) and heals patients with DU disease. *Gastroenterology* 2000;118(4):A502.
- 59 Veldhuyzen Van Zanten S, Lauritsen K, Delchier JC, Labenz J, Martin de Argila C, Lind T, et al. 7-day triple therapy with esomeprazole, amoxicillin and clarithromycin for *H. Pylori* (Hp) eradication in duodenal ulcer (DU) disease. *Gastroenterology* 2000;118(4):A503.
- 60 Furuta T, Shirai N, Takashima M, Xiao F, Hanai H, Ohashi K, Ishizaki T. Effect of genetic differences in CYP2C19 on cure rates for *Helicobacter pylori* infection by a triple therapy with proton pump inhibitor, amoxicillin, and clarithromycin. *Gastroenterology* 2000;118(Suppl):2664.
- 61 De Koster E, Devaster J, Vandenborre C, De Brayne I, Deltenre M. Ten years surveillance of *Helicobacter pylori* primary resistance to macrolides and imidazoles. *Gastroenterology* 2000;118(Suppl):2660.
- 62 De Boer WA, Tytgat GN. Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Br Med J* 2000;320:31-4.
- 63 Adamsson I, Nord CE, Lundquist P, Sjostedt S, Edlund C. Comparative effects of omeprazole, amoxicillin plus metronidazole, versus omeprazole, clarithromycin plus metronidazole on the oral, gastric and intestinal microflora in *Helicobacter pylori*-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 1999;44:629-40.
- 64 Razavi B. Reactive arthritis after *Helicobacter pylori* eradication. *Lancet* 2000;355:720.
- 65 Stack WA, Mann SD, Roy AJ, Heath P, Sopwith M, Freeman J, et al. Randomised controlled trial of CDP571 antibody to tumour necrosis factor-alpha in Crohn's disease. *Lancet* 1997;349:521-4.
- 66 Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:1029-35.
- 67 Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogeand RA, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340:1398-405.
- 68 Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S, Vasiliasuskas E, Hanauer SB, Present DH, et al. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999;117:761-9.
- 69 Asten P, Barrett J, Symmons D. Risk of developing certain malignancies is related to duration of immunosuppressive drug exposure in patients with rheumatic diseases. *J Rheumatol* 1999;26:1705-14.
- 70 Bickston SJ, Lichtenstein GR, Arseneau KO, Cohen RB, Cominelli F. The relationship between infliximab treatment and lymphoma in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999;117:1433-7.
- 71 Neurath MF, Wanitschke R, Peters M, Krummenauer F, Meyer zum Buschenfelde KH, Schlaak JF. Randomised trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine for treatment of chronic active Crohn's disease. *Gut* 1999;44:625-8.
- 72 Fellermann K, Steffen M, Stein J, Raedler A, Hamling J, Ludwig D, et al. Mycophenolate mofetil: lack of efficacy in chronic active inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:171-6.
- 73 Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, Steinhart AH, et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:1627-32.
- 74 Slonim AE, Bulone L, Ritz S, Goldberg T, Chen A, Martiniuk F. Identification of two subtypes of infantile acid maltase deficiency. *J Pediatr* 2000;137(2):283-5.
- 75 Lochs H, Mayer M, Fleig WE, Mortensen PB, Bauer P, Genser D, et al. Prophylaxis of postoperative relapse in Crohn's disease with mesalamine: European Cooperative Crohn's Disease Study VI. *Gastroenterology* 2000;118:264-73.
- 76 Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, Chalmers DM, Axon AT. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet* 1999;354:635-9.
- 77 Vestergaard P, Krogh K, Rejnmark L, Laurberg S, Mosekilde L. Fracture risk is increased in Crohn's disease, but not in ulcerative colitis. *Gut* 2000;46:176-81.
- 78 Silverstein MD, Loftus EV, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Feagan BG, Nietert PJ, et al. Clinical course and costs of care for Crohn's disease: Markov model analysis of a population-based cohort. *Gastroenterology* 1999;117:49-57.

Deutsch erschienen in Nr. 48/2000