

## Et ailleurs...?

### Recto-côlite ulcéro-hémorragique (RCUH): de vrais progrès?

#### La question

La RCUH fait partie du groupe des maladies inflammatoires intestinales. Diarrhées hémorragiques plusieurs fois par jour, crampes abdominales et fatigue chronique sont le quotidien de ces patients, souvent jeunes. Les traitements actuels sont soit modestement efficaces ou grevés d'effets secondaires importants. La migration des lymphocytes dans les zones intestinales enflammées est un mécanisme physiopathologique capital de la maladie. Le Vedolizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui bloque la molécule responsable de l'attachement des lymphocytes à l'endothélium vasculaire intestinale empêchant leur migration dans la muqueuse. Que peut-on attendre de l'administration de Vedolizumab (V) en cas de RCUH?

#### La méthode

Deux études ont été conduites chez des patients avec une RCUH active: une dite d'induction (cohorte 1) et l'autre de maintenance (cohorte 2). La cohorte 1 de 374 patients a reçu 300 mg de V i-v aux semaines 0 et 2 ou un placebo avec une évaluation à la semaine 6. La cohorte 2 de 521 patients a reçu en mode ouvert la même dose de V et la même évaluation que la cohorte 1. Les patients des cohortes 1 et 2 ayant répondu au traitement d'induction ont été randomisés pour recevoir le V toutes les 4 ou 8 semaines ou un placebo jusqu'à la semaine 52. L'issue primaire d'induction (semaine 6) était une baisse de 3 points du score Mayo (0 à 12, 12 indiquant la maladie la plus sévère). L'issue primaire de la phase de maintenance était la rémission clinique (score <2).

#### Les résultats

La proportion des réponses cliniques à la semaine 6 était de 47,1% avec le V et 25,5% avec le placebo ( $p < 0,001$ ). À la semaine 52, 41,8% des patients sous V étaient en rémission contre 15,9% des patients sous placebo ( $p < 0,001$ ). Les effets secondaires, mis à part la persistance de la maladie, étaient identiques dans les groupes V et placebo: maux de tête, nasopharyngite.

#### Les problèmes

Il est possible que l'administration de V toutes les 2 semaines pendant plus longtemps que la phase d'induction testée ici conduise à une plus grande proportion de répondeurs. La dose minimale effective n'est pas connue. Le fabricant de V (Millennium Pharmaceuticals) a financé l'étude.

#### Commentaires

En bloquant l'adhésion des lymphocytes aux vaisseaux de la muqueuse intestinale, l'inflammation est contrôlée. L'intérêt du V est qu'il ne s'adresse qu'aux molécules d'adhésion trouvées dans les vaisseaux intestinaux. Son action est spécifique contrairement au Natalizumab qui bloque tous les molécules d'adhésion notamment dans le cerveau favorisant (très rarement) l'émergence de la leucoencéphalopathie progressive multifocale. Dans le même journal (p. 711), les mêmes chercheurs rapportent les effets du V dans la maladie de Crohn: moins de patients répondent à l'induction et à la maintenance. Mais pour la RCUH les résultats sont clairement encourageants et le mode d'action du V est particulièrement «intelligent»!

Feagan B, et al. *New Engl J Med*. 2013;369:699-710. / AdT

### Aspirine et cancer colorectal chez la femme

Près de 40000 femmes ont été randomisées soit pour la prise d'aspirine 100 mg/2 jours ou d'un placebo. Le suivi a duré 10 ans pour ~85% de la population. Le rapport de risque de développer un cancer colorectal est de 0,8 en faveur du groupe aspirine. Sans surprise, il existe un petit risque supplémentaire d'hémorragie digestive ou d'ulcère gastrique. L'étude ne considère pas le statut du gène BRAF. Une récente étude dans le NEJM démontre que seules les personnes avec un BRAF non muté (la majorité de la population) bénéficient de l'effet préventif de l'aspirine.

Nishihara R et al. *JAMA*. 2013;309(24):2563-71. / AdT

### Radium-223 le cancer de la prostate

Le dichlorure de radium-223 émet des particules  $\alpha$  et se lie sélectivement aux régions osseuses avec un turn-over élevé. Les particules sont émises sur de très courtes distances (<100  $\mu$ m) mais avec une haute énergie. 614 patients avec un cancer de la prostate ont reçu le radium-223 par voie i-v et 307 un placebo. L'étude a été interrompue: la survie du groupe radium a atteint une médiane de 14 mois vs 11,2 pour le placebo ( $p = 0,002$ ). Le taux de myélosuppression a été faible dans le groupe radium. Autre avantage: la demi-vie du radium n'est que de 11 jours.

Parker C, et al. *NEJM*. 2013;369:213-23. / AdT

### Suppression androgénique et insuffisance rénale aiguë

La suppression androgénique est un traitement majeur du cancer de la prostate. La testostérone a des effets positifs sur le rein: vasodilatation, effet antifibrotique. Chez 10250 patients étudiés, ceux qui recevaient un traitement antiandrogénique avaient 2,48 fois plus de chances de subir un épisode d'insuffisance rénale aiguë que ceux qui n'en recevaient pas. Les patients les plus à risque sont ceux qui recevaient un agoniste GnRH associé à un antiandrogène per os. Une surveillance régulière s'impose.

Lapi F, et al. *JAMA*. 2013;310:289-96. / AdT

### Prise de poids après l'arrêt du tabac

Après 25 ans de suivi de 3251 personnes descendant de l'étude Framingham, aucune augmentation des maladies cardiovasculaires n'a été constatée chez les abstinents. Chez les abstinents récents (4 ans) ayant pris du poids (médiane +2,7 kg chez les non-diabétiques et +3,6 kg chez les diabétiques), le rapport de chance d'une maladie cardiovasculaire est de 0,47 comparé aux personnes qui continuent à fumer. Donc bénéfice net de l'arrêt malgré la prise de poids!

Clair C, et al. *JAMA*. 2013;309:1014-21. / AdT

Auteur dans ce numéro: Antoine de Torrenté (AdT)