

# Et ailleurs ...?

## Maladie de Crohn: progrès?

### La question

La maladie de Crohn (m. Crohn) est une inflammation transmurale de l'intestin, principalement de l'intestin grêle distal et du côlon proximal mais pouvant toucher tout le tube digestif. Les complications graves sont nombreuses hormis fatigue, diarrhées, perte de poids: fistules diverses et abcès. Le traitement actuel comprend surtout des anti TNF associés aux thiopurines (azathioprine et autres) et au méthotrexate. Mais seulement 10% des patients ont une rémission prolongée et 50% des patients doivent être opérés 10 ans après le diagnostic. Les kinases Janus (JAK) sont des tyrosine kinases intra-cytoplasmiques qui transmettent le signal des cytokines. Les inhibiteurs non sélectifs des 4 JAK ont montré une certaine efficacité lors de la colite ulcéreuse. Le filgotinibe (F) est lui un inhibiteur sélectif de JAK 1 avec un métabolite actif. Quelle est son efficacité chez les patients avec une m. Crohn modérée à sévère?

### La méthode

L'étude FITZROY est de phase 2, randomisée en double aveugle contre placebo. Les patients étaient âgés de 18 à 75 ans avec une m. Crohn documentée depuis 3 mois au moins avec un

score CDAI (Crohn Disease Activity Index, score <150=m. Crohn inactive, 150 à 450=m. Crohn active, >450=m. Crohn sévère) compris entre 220 et 450. Un segment au moins avec une inflammation active (histologie) avec ulcères (endoscopie) devait être touché. Les données endoscopiques ont été centralisées et jugées sur un seul site. Les patients étaient soit anti TNF naïfs ou n'avaient pas répondu ou avaient rechuté sous anti TNF. L'étude a duré 10 semaines suivi de 10 semaines de traitement ouvert (cette deuxième partie ne sera pas résumée ici). Les patients ont été randomisés pour recevoir dans un rapport 3:1 200 mg de F/j p-o ou un placebo. L'issue primaire était la proportion de patients avec une rémission clinique définie par un score CDAI de 150 ou moins. Dans les issues secondaires est rapportée entre autres la réponse endoscopique.

### Les résultats

37 patients ont reçu le placebo et 111 le F jusqu'à la semaine 10. A la semaine 10 47% des patients sous F ont eu une rémission clinique contre 23% sous placebo (en intention de traitement)  $p=0,0077$ . Les patients anti TNF naïfs ont eu un taux de réponse encore supérieur soit 60 vs 13%. La réponse endoscopique (jugée par le score SES-CD) a été significativement meilleure sous F que sous placebo.

### Les problèmes

Le temps d'observation est court ce qui empêche d'évaluer une amélioration anatomique encore plus conséquente mais celle-ci reste tout de même significative. Les groupes sont petits. Il y a eu plus d'infections sous F mais pas dans une proportion inquiétante.

### Commentaires

Malgré les cavéats évoqués l'étude reste très positive. On n'explique pas pourquoi les patients anti TNF naïfs ont nettement mieux répondu que ceux qui n'avaient pas été améliorés par les anti TNF. On peut se poser la question de savoir combien de patients du groupe anti TNF naïfs n'auraient pas répondu à ce traitement et donc obtenu des résultats moins bons sous F. L'avantage de F est la forme orale, le fait que c'est une petite molécule qui est moins susceptible que les traitements biologiques de provoquer la formation d'anticorps. Existe-il des biomarqueurs encore à découvrir qui pourraient prédire la réponse au F? Ce serait alors une vraie médecine personnalisée pour une maladie qui affecte gravement la vie des patients...

Vermeire S, et al. *Lancet*. 2017;389(10066):266-75. [http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(16\)32537-5.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(16)32537-5.pdf).

## Cigarettes électroniques: pas si innocentes?

Une petite étude parue dans *JAMA Cardiology* insiste sur l'augmentation du tonus sympathique et du stress oxydatif provoqué par l'usage de l'e-cigarette. 16 jeunes fumant des e-cigarettes ont été comparés à 18 jeunes ne vapotant pas. La moindre variabilité de la fréquence cardiaque suggère une baisse du tonus vagal et l'augmentation des LDL-cholesterol oxydés parle pour un stress oxydatif augmenté chez les vapoteurs. Ce sont des indicateurs indirects d'un risque cardiovasculaire augmenté... E-cigarette: moins dangereuse que le tabac mais pas innocente?

Moheimani RS, et al. *JAMA Cardiol*. 2017;2(3):278-84.

## Obésité chez les enfants: guidelines

La société d'endocrinologie (USA) a mis à jour ses recommandations traitant de l'obésité chez les enfants: (1.) Les enfants et les adolescents avec un BMI >85<sup>e</sup> percentile doivent être évalués pour un syndrome métabolique et un diabète. (2.) Le dosage de l'insulinémie à jeun n'est pas utile. (3.) Des tests de laboratoire du domaine endocrinologique ne doivent pas être

faits sauf s'il existe un problème de croissance ou un retard de puberté.

Les recommandations les plus importantes insistent sur les modifications à mettre en œuvre dans le domaine familial. Pas facile. Il faudrait aussi une fois pour toute forcer l'industrie agro-alimentaire à réduire drastiquement le sucre dans ses produits. Tout est fait pour rendre les enfants addicts et grossir les bénéfiques sans vergogne...

Styne DM, et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(3):709-57. <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2016-2573>

## Neuropathie diabétique: mise à jour

Parmi les nombreuses mises à jour de l'Association Américaine du Diabète il faut relever (1.) pour les patients avec un diabète 1 ou 2 le contrôle glycémique doit être optimisé pour prévenir ou ralentir la polyneuropathie distale symétrique, la forme la plus commune de polyneuropathie diabétique. (2.) Lors du diagnostic de diabète 2 une évaluation de la polyneuropathie doit être faite et répétée chaque année. Lors d'un diagnostic de diabète 1 une évaluation doit être pratiquée dans les 5 ans. Outils

simples: anamnèse, discrimination thermique, test du diapason (128 Hertz). (3.) En cas de douleur neuropathique la prégabaline ou la duloxétine sont les traitements de premier choix.

Pop-Busui R, et al. *Diabetes Care*. 2017;40(1):136-54. <http://care.diabetesjournals.org/content/40/1/136>

## Cancer du poumon dans la «vie réelle»: beaucoup de faux positifs

Utilisant un CT de basse énergie 2100 patients de la Veteran's administration (VA) ont été examinés sur la base de leur histoire tabagique. 60% des patients avaient des nodules. Mais seuls 1,5% ont eu un diagnostic de cancer dans les 330 jours suivants, soit un taux de faux + calculé par les auteurs de 97,5%! Les éditorialistes ont calculé que pour 1000 patients dépistés 10 ont un cancer curable, 5 un cancer incurable, 20 subiront des examens invasifs inutiles et 550 seront sujet à des angoisses et à des CT répétés. Est-ce bien utile?

Kinsinger LS, et al. *JAMA Intern Med*. 2017;177(3):399-406.

<http://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/2599437>