

ACTUALITE DANS LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE LA MALADIE DE CROHN

Dr Patrick LEVY

CE QUE NOUS AVONS FAIT...ET FAISONS ENCORE SOUVENT

Un traitement basé sur une escalade thérapeutique en fonction des symptômes et de la biologie

- **5ASA > Corticoïdes > AZA > anti TNF**
- **Ceci n'empêche pas l'évolution de la maladie vers une lente destruction de la paroi intestinale parfois à bas bruit**
- **80% de complications (sténoses , fistules et abcès)**

OBJECTIFS ACTUELS

Obtention d'une cicatrisation muqueuse endoscopique si possible sans corticoïde

- **Faut il toujours l'obtenir ?**
- **Quand et comment contrôler ? (+- codifié en post OP)**
- **Jusqu'ou aller si le patient va bien ?**
- **Effets sur l'évolution de la maladie ?**

OBJECTIFS FUTURS

- Eviter la destruction de la paroi et maintenir une physiologie normale
- Définir des sous groupes devant bénéficier de thérapeutiques adaptées de type de top down
 - MC chez enfant
 - Groupes à risque : âge < 40ans , atteinte périnéale ou corticoïdes initialement (Beaugerie et al)
- Mieux connaître et gérer les effets secondaires

MARQUEURS D'EVOLUTIVITE DE LA MC

- La CRP(ultra sensitive CRP) manque de sensibilité et surtout de spécificité
- La Calprotectine fécale très sensible mais pas spécifique de MC . Intérêt de coupler les 2
- Echographie et entéro IRM ++ (scanner en urgence)
- Scores (CDAI....)

TRAITEMENT : LES 5 ASA

Dans les formes légères et modérées

- **5 ASA aussi efficaces que Budésonide dans un essai contrôlé de 307 patients avec MC en poussée (Tramm et al AGA 2009)**
- **Dans une méta analyse de 9 essais contrôlés 5 ASA plus efficaces que placebo et moins que AZA dans récurrence endoscopique post OP de la MC (Doherty et al AGA 2009)**

Essai contrôlé randomisé budésoude contre 5-ASA dans la maladie de Crohn (MC)

- **But** : étude de supériorité comparant le budésoude (9 mg/j) au 5-ASA (1,5 mg x 3/j) au cours de la MC en poussée
- **Méthodes** : essai contrôlé randomisé
 - Inclusion de 307 malades ayant une MC en poussée (CDAI : 200-400)
 - Objectif primaire : rémission clinique à la S8
- **Résultats**



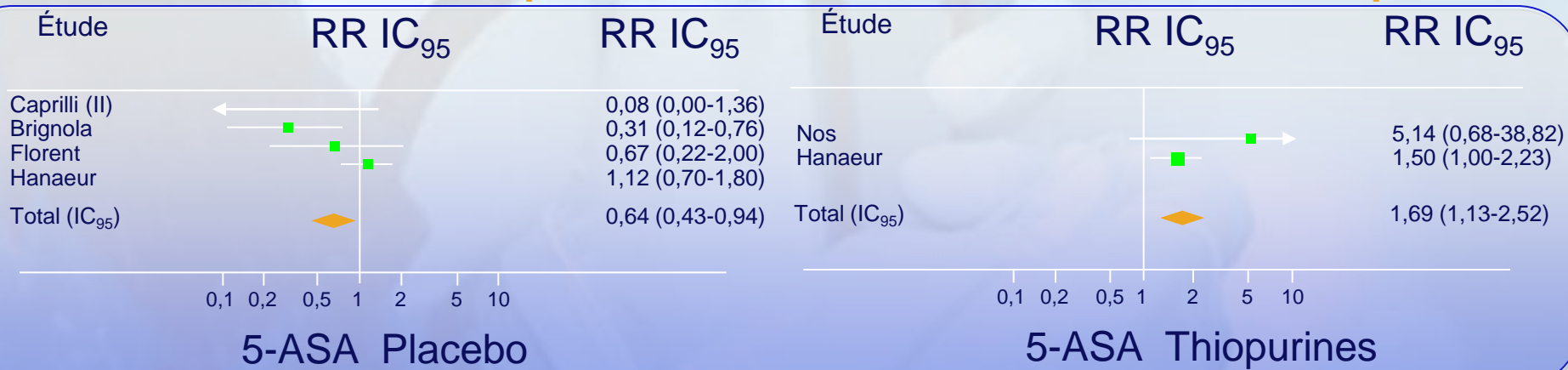
- **Conclusion** : le budésoude n'est pas plus efficace que le 5-ASA dans le traitement de la MC en poussée

Méta-analyse sur les 5-ASA en prévention de la récurrence postopératoire (RPO) de la maladie de Crohn (MC)

- **Rationnel** : de nombreux essais ont évalué la mésalazine en prévention de la RPO de MC
- **Méthode** : méta-analyse à partir de 9 essais contrôlés
- **Résultats**

Prévention de la RPO endoscopique : mésalazine vs placebo

Prévention de la RPO endoscopique : mésalazine vs thiopurines



- **Conclusion** : le 5-ASA est plus efficace que le placebo (NNT > 10) et moins que les thiopurines dans la prévention de la RPO endoscopique

LES CORTICOIDES

Longtemps le traitement de référence

- **A la dose de un demi à un mg par kilo**
- **Action sur l'inflammation et les symptômes et pas sur la cicatrisation**
- **Fréquence élevée de corticodépendance et/ou résistance .**
- **Leur rôle mérite d'être réévalué**

AZATHIOPRINE

- A la posologie de 1 à 3 mg/kg
- Délai d'action > 3 mois
- Efficace à 15 mois pour une rémission sans corticoïde (CANDY, Gut de 1995)
- 50% des MC sous AZA
- Surveillance hémato et génotypage peu utilisé car non remboursé
- Optimisation possible par dosage des 6 TGN
- Toxicité au long cours ? Surtout si plusieurs IS

Thiopurines pour la prévention de la récurrence postopératoire dans la maladie de Crohn : résultats d'une méta-analyse

- Rationnel : l'efficacité des thiopurines (azathioprine, 6-mercaptopurine) en prévention de la récurrence postopératoire dans la maladie de Crohn reste discutée
- Méthode
 - Méta-analyse des 4 essais randomisés disponibles (n = 433)
 - Bras contrôle = placebo (avec ou sans induction par antibiotiques) ou 5-ASA
- Résultats
 - Thiopurines sont plus efficaces pour prévenir une récurrence endoscopique sévère (i2-4 selon le score de Rutgeerts) à un an (NNT = 7)
 - Thiopurines sont plus efficaces pour prévenir une récurrence clinique à un an (NNT = 13) et à 2 ans (NNT = 8)
 - Le taux d'effets secondaires conduisant à l'arrêt du traitement est plus élevé sous thiopurines que dans les bras contrôles (respectivement 17% et 10 % ; p = 0,021)
- Conclusion
 - Les thiopurines ont une efficacité modeste mais significativement supérieure au placebo pour prévenir la récurrence postopératoire
 - Tous les sujets à haut risque de récurrence devraient recevoir un traitement par thiopurine en postopératoire

METHOTREXATE

- En deuxième intention après AZA
- Egalement efficace sur maintien de la rémission sans corticoïde (Feagan et al N Engl J Med 1995)
- Mauvaise tolérance (10 à 18%)
- Risque fibrose hépatique
- Contre indication formelle en cas de grossesse

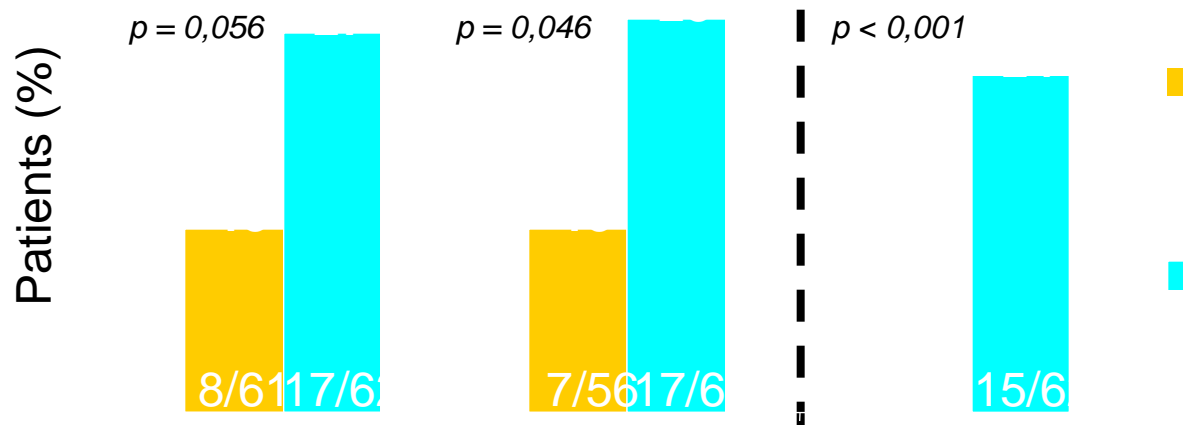
Anti TNF

2 anti TNF ont l'AMM en France :

- **l'infleximab (IFX) à la dose initiale de 5 mg/kg en perfusion lente à la semaine 0-2-6 et toutes les 8 semaines .**
- **L'adalimumab (ADA) , 100% humanisé administré par voie sc toutes les 2 semaines à la dose de 40mg. La dose initiale à l'induction est de 80 voir 160 mg .**

L'adalimumab induit et maintient une cicatrisation muqueuse endoscopique dans la maladie de Crohn : essai EXTEND

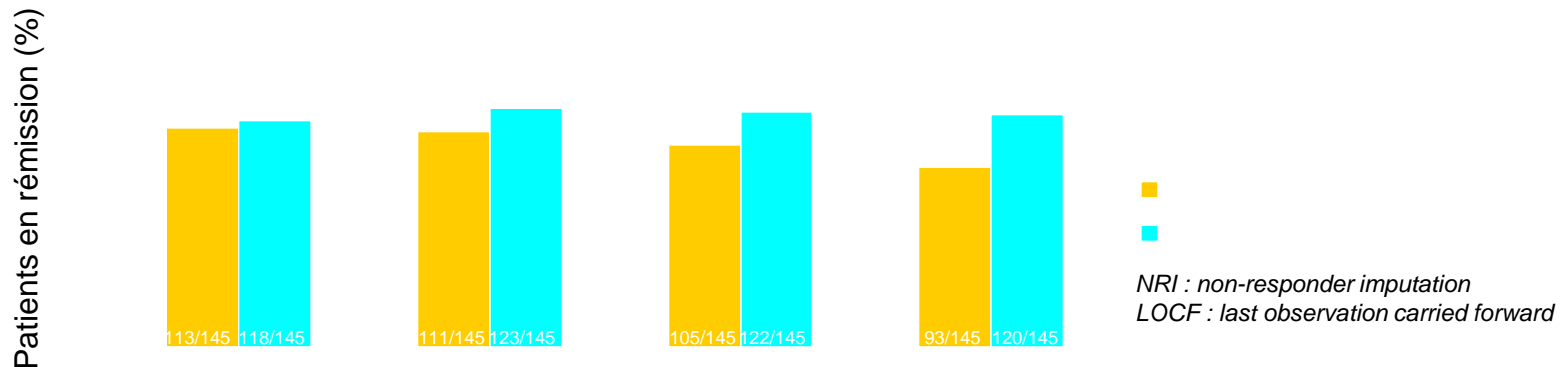
- **Rationnel** : l'efficacité de l'adalimumab en terme de cicatrisation muqueuse est inconnue
- **Méthode**
 - Essai randomisé contrôlé contre placebo de phase III
 - Randomisation à la semaine 4 de 129 patients avec maladie de Crohn ayant reçu un traitement d'induction par adalimumab 160/80 mg
 - Critère principal de jugement : absence de lésions muqueuses à la semaine 12
- **Résultats**



- Bonne tolérance en dehors d'un taux d'infections plus élevé sous adalimumab en traitement régulier que sous placebo (respectivement 54,7 % et 33,8 %)

Efficacité à 3 ans de l'adalimumab dans la maladie de Crohn : résultats de l'essai ouvert ADHERE

- **Rationnel** : l'adalimumab a démontré son efficacité à un an dans la maladie de Crohn dans l'essai randomisé contrôlé contre placebo CHARM (*Colombel et al. Gastroenterology 2007;132:52-65*)
- **Méthode** : tous les patients ayant complété l'essai CHARM à S56 pouvaient être inclus dans l'essai ADHERE (n = 467)
- **Résultats**
 - Maintien de la rémission chez les sujets en rémission clinique à S56 (n = 145)



- Bonne tolérance
- **Conclusion** : l'adalimumab est efficace pour maintenir une rémission clinique à long terme et bien toléré dans la maladie de Crohn luminale

Anti TNF

QUELS PATIENTS TRAITER ?

il faut sélectionner les patients . Non répondeurs entre 20 et 30% et surtout dans les formes fistulisantes (étude ACCEN 1) . Le taux chute autour de 10% dans les centres experts .

-Facteurs favorisant la réponse:

CRP élevée

Lésions endoscopiques sévères

MC d'apparition récente

Formes coliques exclusives

Absence de traitement par IS antérieur

Anti TNF

QUEL TRAITEMENT EN CAS DE RESISTANCE APRES L'INDUCTION ?

Ne pas changer d'antiTNF mais augmenter les doses ou raccourcir les intervalles

- **86% des non répondeurs étaient améliorés en passant de 5 à 10 mg/kg d'IFX dans étude Accent 1**
- **69% des patients sous ADA étaient améliorés en passant de 40 mg toutes les semaines au lieu de tous les deux semaines dans étude CHARM**

Anti TNF

QUEL TRAITEMENT EN CAS DE RESISTANCE A IFX ET ADA

Une troisième ligne est possible avec le Certolizumab (CZP) , humanisé et à 95% pégylé , administré à la dose de 400mg à la semaine 0-2-4 et toutes les 4 semaines .

Médicament disponible sous ATU nominative .

Anti TNF

QUELLE STRATEGIE THERAPEUTIQUE : ASSOCIATION AUX IS ?

- AZA associé à l'IFX fait passer le taux d'efficacité de 29 à 57% chez des patients cortico dépendants dans une étude du GETAID .
- Dans l'étude SONIC à la semaine 50 chez 508 MC cortico dépendants les taux de rémission sans corticoïde étaient respectivement de 24,1% sous AZA seul , de 34,9% sous IFX seul et de 46,2% sous association IFX et AZA .
- Association utile surtout si CRP élevée et lésions muqueuses +++

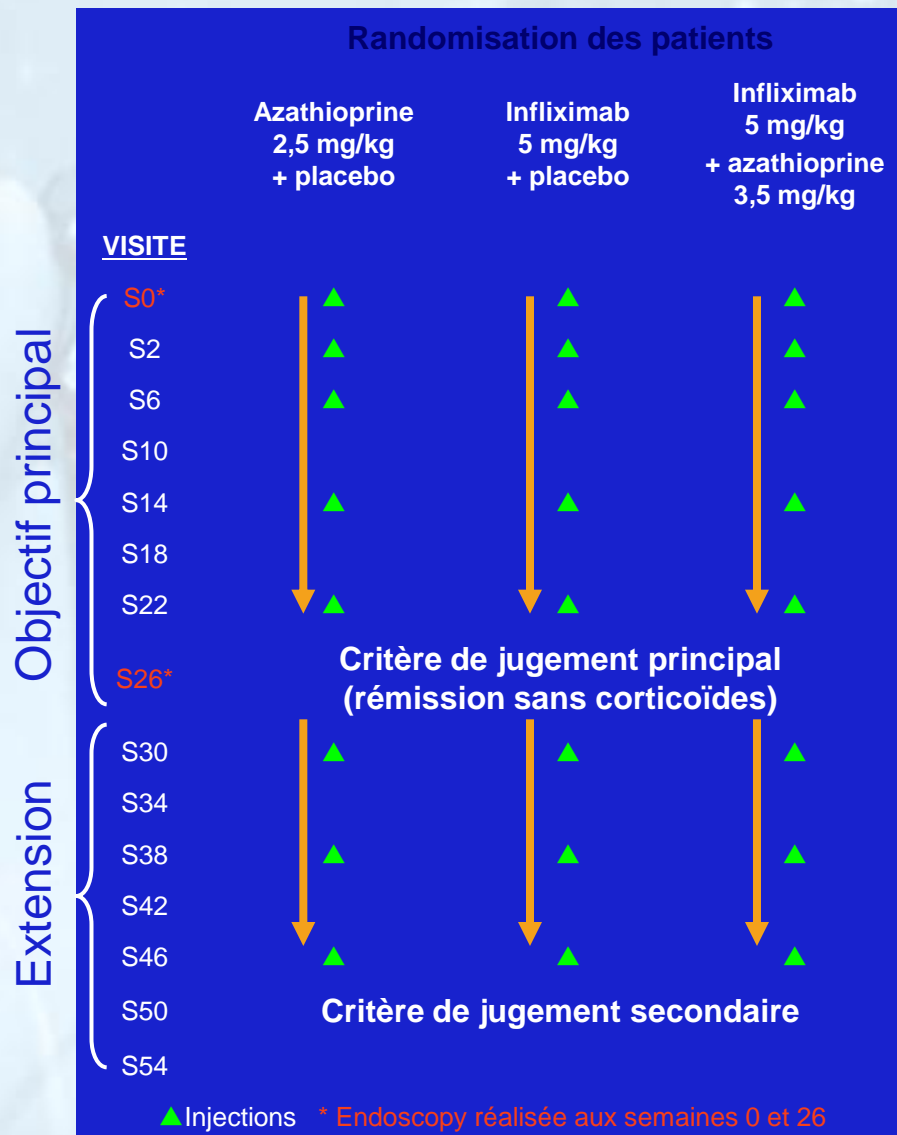
Résultats à un an de l'essai SONIC (I)

- Rationnel

- L'association azathioprine-infliximab est plus efficace que l'infliximab seul, qui est plus efficace que l'azathioprine seul, pour obtenir une rémission clinique sans corticoïdes à 6 mois

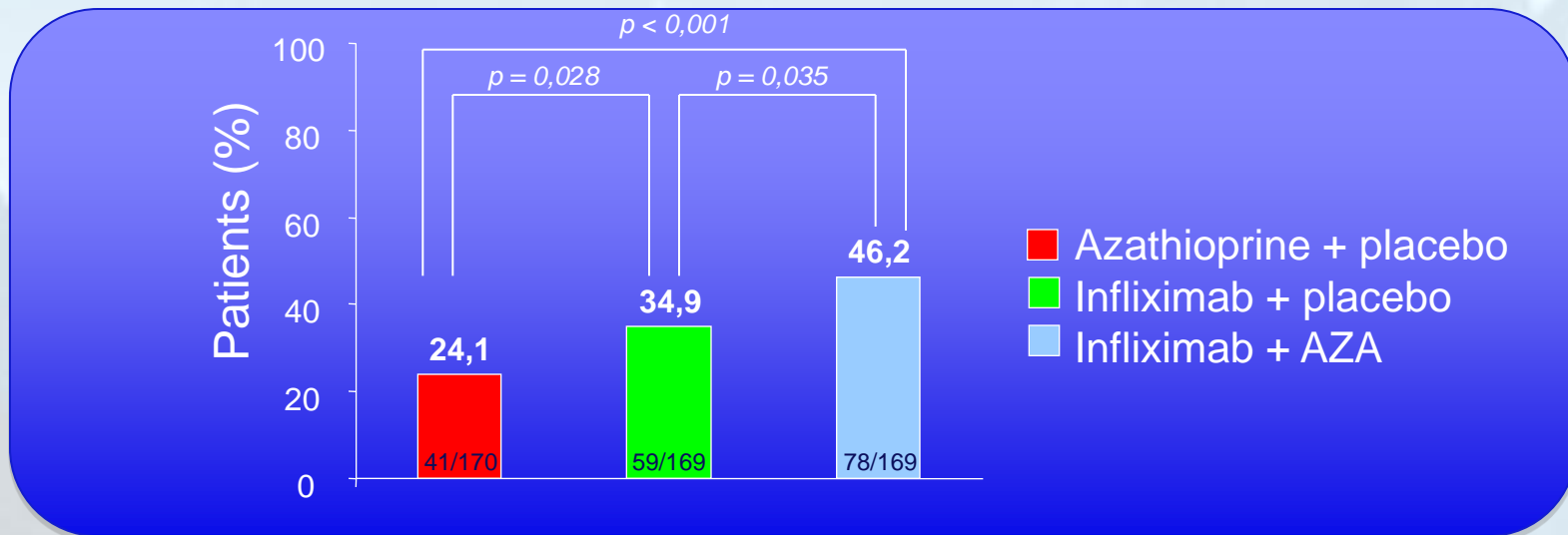
- Méthode

- Résultats à S50 avec maintien de l'aveugle après la S26
- Patients âgés de plus de 21 ans, avec maladie de Crohn modérée à sévère (score CDAI entre 220 et 450)
- Sujets naïfs pour les immunosuppresseurs et les anti-TNF
- Sujets corticodépendants et/ou en échec des 5-ASA et/ou en échec du budésonide



Résultats à un an de l'essai SONIC (II)

- Résultats : rémission clinique sans corticoïdes à la semaine 50



- Profil de tolérance identique à celui déjà rapporté avec l'infliximab, sans effet additif lorsqu'il est associé à l'azathioprine
- Conclusion
 - Ces résultats à un an confirment ceux obtenus à 6 mois
 - Les patients avec une maladie active (protéine C-réactive élevée et présence de lésions endoscopiques) sont ceux qui bénéficient le plus d'un traitement par infliximab
 - Le rapport bénéfice/risque de l'association azathioprine-infliximab doit être pris en compte chez ces patients

Anti TNF

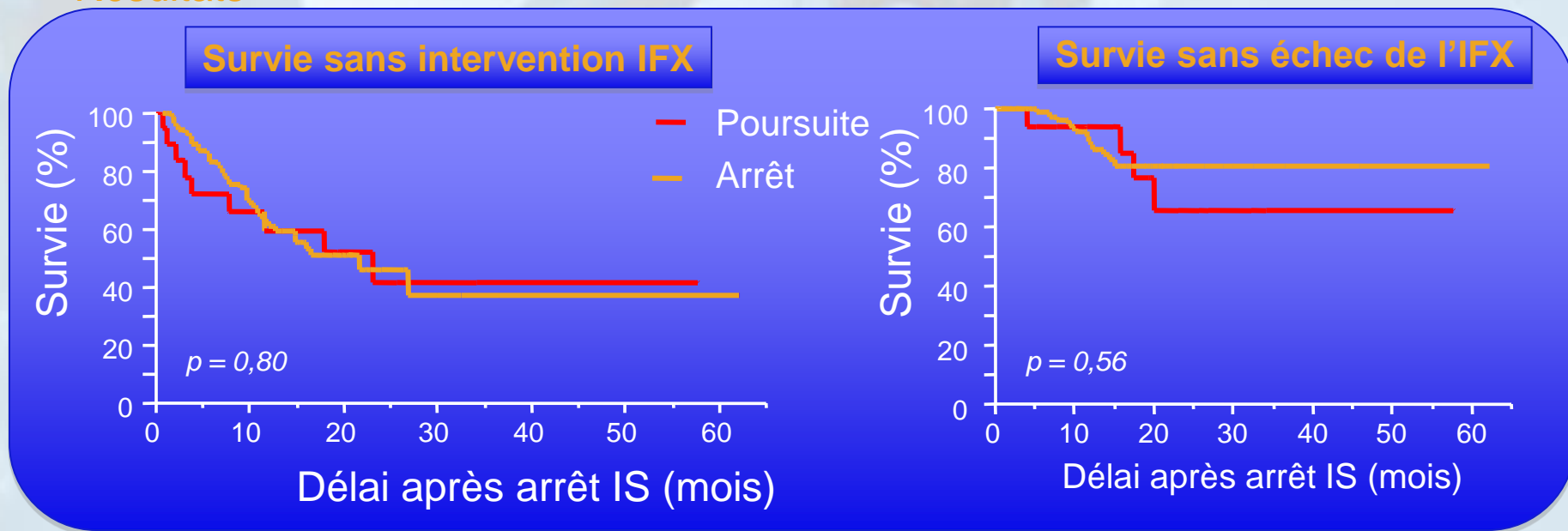
- L'étude STORI a concerné des patients en rémission stable sans corticoïde à 1 an sous association AZA IFX . Après arrêt de l'IFX , 57% restent en rémission à 1 an avec une efficacité de la reprise de l'IFX en cas de rechute .
Tabagisme , Hb<14,5 g , CRP US >2,5 , lésions endoscopiques sont associés à fort risque de rechute

RISQUES DES IS

- Risque propre d'infection et de néoplasie de chaque IS
- Bilan avant la mise en route d'un IS (Bacillose, hépatite , HIV...)
- Recherche infections asymptomatiques en cours de traitement (condylomes sous AZA...)
- Risque augmente fortement en cas d'association
- Monothérapie après 6 mois d'association préférable .
AZA ou IFX ?

Peut-on interrompre un immunosuppresseur (IS) chez un malade sous infliximab (IFX) en traitement d'entretien ?

- **Rationnel** : la possibilité d'arrêter l'IS après 6 mois de bithérapie IS-IFX au cours de la maladie de Crohn (MC) est encore mal évaluée
- **Méthode** : étude rétrospective au sein de la cohorte de Saint-Antoine sur l'évolution de la MICI après arrêt (n = 96) ou poursuite (n = 22) de l'IS chez des malades en entretien sous IFX
- **Résultats**



- **Conclusion** : il n'y a pas de bénéfice clinique à poursuivre un traitement IS chez des malades recevant de l'IFX en entretien

Résultats après arrêt de l'infliximab dans la maladie de Crohn en rémission : étude STORI (II)

- Résultats

Facteur	Hazard ratio (IC ₉₅)	p
Sexe masculin	3,6 (1,9-6,9)	0,0001
Pas de chirurgie	4,5 (1,8-11,6)	0,0003
Corticoïdes (mois -12 à -6)	4,2 (1,5-11,8)	0,02
Hémoglobine < 14,5 g/dl	5,3 (2,1-13,2)	0,0001
Globules blancs > 6,10 ³ /ml	2,2 (1,2-4,2)	0,01
CRP ultra-sensible > 5 mg/l	3,1 (1,6-5,9)	0,0009
Score CDEIS > 0	2,6 (1,3-5,3)	0,005

- Les taux de rémission clinique 1 et 4 mois après une perfusion d'infliximab chez les sujets ayant présenté une rechute étaient d'environ 90 % ; aucune réaction à la perfusion n'a été observée

- Conclusion

- Le taux de protéine C-réactive et les lésions muqueuses endoscopiques sont associés au risque de rechute après l'arrêt de l'infliximab
- Le retraitement par infliximab est efficace et bien toléré

STEP-UP OU TOP-DOWN ?

- Dans une étude rétrospective de 3636 MC , Rubin et al de Chicago ont montré que les patients avec une stratégie de type top-down ont du moins souvent changer d'anti TNF et ont été moins souvent opérés .
- Nécessite de définir des sous groupes de patients présentant des facteurs de sévérité

CONCLUSIONS 1

- Traiter nos patients c'est bien mais obtenir une cicatrisation muqueuse c'est mieux
- Traiter nos patients à la carte en s'aidant de facteurs prédictifs de gravité en optant éventuellement pour une stratégie top-down plutôt que step-up dans certains cas
- Evaluer en permanence le risque bénéfice en privilégiant les monothérapies au long cours et ne pas oublier d'envisager après plusieurs années de rémission un arrêt du traitement

CONCLUSIONS 2

- Intérêt étude Stori et cohorte Cesame
- Calprotectine fécale et US CRP
- Eviter scanner en dehors urgence et privilégier écho et entéro IRM
- Données rassurantes pour traitements en cas de grossesse
- Pas de grande nouveautés dans les biothérapies

