

Evolution des stratégies thérapeutiques au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)

Dès leur démembrement dans les années 1930-1950, les MICI sont apparues comme des affections chroniques, évoluant le plus souvent par poussées, et dont on ne peut jamais se déclarer guéri avec certitude. De 1960 à 1990, les moyens thérapeutiques des MICI se sont limités pour l'essentiel aux dérivés salicylés, à la corticothérapie et aux interventions chirurgicales de nécessité. A cette période, l'objectif du traitement médical était, y compris pour les corticoïdes, de soulager les symptômes cliniques, en sachant que la cicatrisation des lésions n'était pas obtenue dans la majorité des cas [1]. Parallèlement, les épidémiologistes scandinaves ont établi quelques « fatalités statistiques premières » peu réjouissantes pour les malades au moment de l'annonce du diagnostic : dans la maladie de Crohn (MC), le risque de subir une résection intestinale est l'ordre de 60 % à 10 ans, de 80 % à 20 ans, et l'exérèse des lé-

sions ne fait que remettre le compteur à zéro, la pente du risque restant inchangée [2] ; au cours de la RCH, le risque de colectomie totale est de l'ordre de 1 % par an [3].

Les raisons du changement

Le potentiel thérapeutique s'est étoffé ces 10 dernières années, presque sur un mode exponentiel

L'utilisation des thiopurines dans la MC, dont l'efficacité potentielle dans la MC avait été démontrée dès les années 1970-1980 [4], n'a véritablement diffusé qu'à la fin des années 1990 dans les centres hospitaliers de référence [5] comme dans la pratique libérale [6]. A la même période, l'efficacité en deuxième ligne du métho-



L. BEAUGERIE
(Paris)

trexate a été démontrée [7, 8], et l'infliximab s'est imposé comme un puissant « joker » thérapeutique, susceptible d'induire et de maintenir la rémission des MC réfractaires intestinales [9, 10] et ano-périnéales [11, 12]. A ceci vont s'ajouter certains des traitements biotechnologiques en cours d'évaluation. Dans la RCH, l'évaluation de l'efficacité des thiopurines a été globalement de moins bonne qualité, à une étude près [13]. Ceci explique en partie la place longtemps marginale qu'ont occupée les thiopurines dans le traitement des RCH chroniques actives. Les deux apports majeurs récents ont été celui de la ciclosporine dans les colites aiguës graves [14] et tout récemment, la démonstration de l'efficacité potentielle de l'infliximab au cours des colites aiguës graves [15] et des RCH chroniques actives [16].

Tirés à part : Laurent Beaugerie - Service de Gastro-entérologie, Hôpital Saint-Antoine, 184, rue du Faubourg Saint-Antoine - 75571 Paris CEDEX 12.

Les médecins s'interrogent sur le bien-fondé de leur stratégie thérapeutique alors que les patients commencent à faire part de leur attente

Au moment où les gastro-entérologues modélisent les évolutions possibles de la stratégie thérapeutique des MICI [17] et s'inquiètent de l'impact positif des acquis thérapeutiques des dernières décennies [5, 18], apparaissent les premières publications médicales faisant état des attentes des patients, à travers leurs réponses aux questionnaires de qualité de vie [19]. Il est probable que le point de vue des patients et de leurs associations en temps que tel se fera de plus en plus entendre dans le débat sur les options thérapeutiques, jusqu'à atteindre peut-être la forme d'un lobbying structuré ayant droit de cité dans certains congrès, comme cela est le cas depuis longtemps dans l'infection par le VIH et s'ébauche actuellement dans le domaine du cancer.

Les objectifs des stratégies thérapeutiques ont évolué

La priorité a toujours été d'éviter les décès liés à la maladie, dont les causes se sont diversifiées

Dans les premiers temps de la prise en charge thérapeutique des MICI, l'objectif prioritaire était d'éviter les décès liés directement à la maladie, qu'il s'agisse des formes fatales de complications mécaniques de la maladie (péritonite, hémorragie), de la mortalité péri-opératoire des interventions chirurgicales de résection ou de drainage, ou des décès liés à l'évolution ultime des formes les plus sévères de MICI (dénutrition extrême, amylose, syndrome de l'intestin grêle ultra-court).

Les progrès thérapeutiques des 50 dernières années ont permis, à l'échelle des populations, de ramener l'espé-

rance de vie des patients atteints de MICI à un niveau très proche de celui de la population générale [20, 21]. Parallèlement néanmoins, ont émergé deux nouvelles causes de décès liés indirectement à la maladie, dont la prévention est un objectif majeur de la prise en charge globale des MICI : 1) les cancers colorectaux [22] et les adénocarcinomes de l'intestin grêle [23], compliquant l'évolution à long terme de l'inflammation d'organes laissés de plus en plus souvent en place, du fait même des progrès thérapeutiques ; 2) les cancers présumés favorisés par les immunosuppresseurs [24, 25] et les infections fatales attribuables aux traitements biotechnologiques [26, 27].

Mais parallèlement, l'objectif d'amélioration, voire de normalisation de la qualité de vie, est devenu une préoccupation majeure

Les progrès des traitements d'entretien des MICI ont fait évoluer lentement le seuil de ce qui est inacceptable à chaque fois qu'une stratégie thérapeutique alternative existe. Au moment de l'introduction des biothérapies, la tendance était de ne pas accepter les symptômes chroniques invalidants contrariant les projets personnels des patients et source d'accidents de vie (perte d'emploi, de conjoint, d'élan vital) et d'éviter les interventions chirurgicales mutilantes (coloproctectomie bien sûr, mais aussi colectomie

totale et résection étendue (> 50 cm de l'intestin grêle). D'autres objectifs se sont secondairement greffés, tels que ceux de préserver la fertilité, d'éviter les arrêts de travail et les hospitalisations. Insensiblement, l'objectif de redonner une vie normale après la période obligée de la première poussée et du diagnostic est apparu ; il est à la base du concept des stratégies thérapeutiques descendantes (cf. paragraphe 4) [17].

Les objectifs et les critères d'efficacité des traitements à court et moyen terme évoluent en conséquence

Dans la MC, l'étalon or des indices d'efficacité des traitements reste le Crohn's Disease Activity Index [28], score composite essentiellement clinique et marginalement biologique. A l'époque de la mise au point du CDAI, la cicatrisation complète des lésions n'était que rarement obtenue. Elle n'était donc considérée que comme un objectif secondaire et rarement pris en compte dans les essais, du fait de l'obligation de réaliser des examens invasifs pour l'évaluer. Ainsi, le score endoscopique mis au point dès la fin des années 1980 [29], le Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity, a longtemps été peu ou pas utilisé dans les essais. Depuis une dizaine d'années, il est apparu que la cicatrisation des lésions est un objectif thérapeutique régulièrement à la portée des thiopurines [30] et de l'infliximab [31]. La

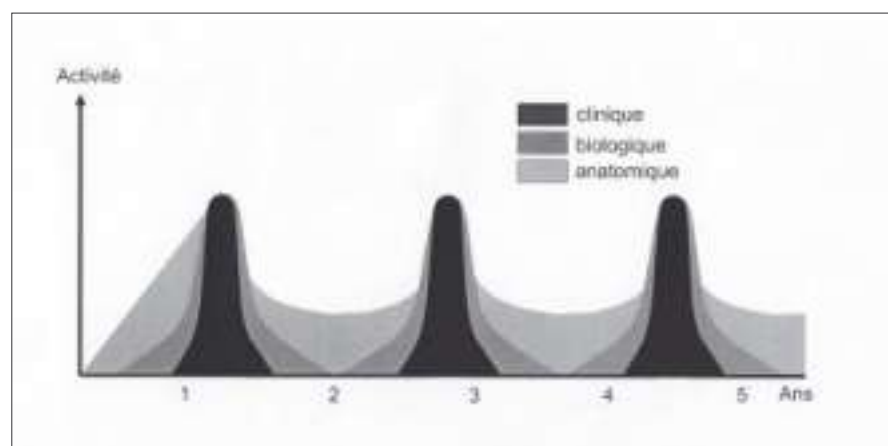


FIGURE 1. – Modélisation de l'histoire naturelle anatomique et biologique d'une maladie de Crohn évoluant par poussées (d'après Marc Lémann)

modélisation de l'histoire naturelle anatomo-clinique de la MC évoluant par poussées séparées d'intervalles pauci ou asymptomatiques (mode évolutif le plus fréquent : Fig. 1), imaginée à partir de l'expérience de tous et des données des études sur les facteurs prédictifs de récurrence, suggère que beaucoup de patients gardent une activité inflammatoire biologique et anatomique, ou une activité anatomique pure, alors qu'ils sont en rémission clinique. La récurrence biologique, appréciée aujourd'hui en routine de façon séquentielle par l'évolution du taux sérique de la protéine C-réactive, est ainsi prédictive de la récurrence clinique [32]. Bien après que des données robustes aient démontré, dans le modèle de la récurrence post-opératoire après résection iléo-caecale, que la sévérité endoscopique de la récurrence post-opératoire est prédictive de la précocité de la rechute clinique [31], des données préliminaires tirées d'analyse post-hoc d'essais thérapeutiques, suggèrent que la cicatrisation muqueuse des lésions (mucosal healing des anglosaxons) sous traitement médical prédit une rechute clinique plus tardive [33].

Ainsi, émerge actuellement l'idée qu'une stratégie thérapeutique associée à une cicatrisation stable des lésions est garante d'un risque de récurrence clinique minimal, et donc d'une qualité de vie optimale. Parallèlement, il est probable qu'une rémission anatomique stable associée à une rémission clinique stable soit préventive de la constitution à bas bruit de lésions anatomiques irréversibles sténosantes et fistulisantes. Ceci doit être mis en perspective par rapport au constat que les stratégies thérapeutiques actuelles, qui n'aboutissent pas à une cicatrisation stable des lésions chez la majorité des patients, n'empêchent pas ces derniers, même s'ils n'avaient au diagnostic qu'une forme sténosante ou « ni sténosante ni perforante » de la maladie, de développer sur le long terme des lésions perforantes [34].

La perspective de devoir peut-être évaluer régulièrement la cicatrisation muqueuse chez nos patients explique le besoin actuel d'affiner ou de revisiter les scores endoscopiques existants [35]. Par ailleurs, la certitude de l'absence

de lésions muqueuses supposerait la réalisation séquentielle d'un état des lieux muqueux complet, invasif et coûteux, comportant idéalement une endoscopie haute, un examen par vidéocapsule et une coloscopie. Un effort de recherche porte donc actuellement sur l'identification de marqueurs de substitution fécaux tels que la calprotectine [36]. Le cahier des charges est là l'identification de molécules produites par tout segment intestinal inflammatoire, émises en excès, intactes dans les selles, et de dosage simple et peu coûteux [32].

En plus de l'évaluation anatomo-clinique et biologique, la mesure de l'évolution de la qualité de vie par l'IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) fait partie intégrante depuis plusieurs années des critères d'évaluation de tous les nouveaux essais thérapeutiques au cours de la MC [37], en accord avec l'évolution générale des objectifs de la stratégie thérapeutique des MICI déjà évoquée. Le fait nouveau est la recherche d'une correspondance entre la réduction du nombre de points du CDAI qui définit la réponse clinique, et l'augmentation parallèle du nombre de points de l'IBDQ [38]. Par ailleurs, le profil du niveau de chacun des « postes » de la qualité de vie des scores généralistes (tels que le SF-36) atteint sous traitement sera comparé aux profils de la population générale, l'identité des courbes témoignant du fait que les patients atteints de MICI ont retrouvé une qualité de vie « normale » [38].

Au cours de la RCH, les mêmes tendances se dessinent. Par exemple, le score se détachant actuellement comme le critère majeur d'évaluation des traitements de la RCH (en dehors des colites graves) est le Disease Activity Index [39], qui prend en compte l'amélioration endoscopique. Ceci traduit que le fait d'obtenir une cicatrisation muqueuse au cours de la RCH est considéré (comme au cours de la MC) comme un « plus », même s'il reste à démontrer formellement que les patients en rémission endoscopique ont une rémission clinique plus longue que ceux n'ayant obtenu qu'une rémission clinique.

Evolution des stratégies au cours de la RCH : jusqu'où peut aller la conservation du côlon en cas de colite aiguë grave ?

La situation entre 1955 et 1995

On estime qu'environ un patient sur six atteint de RCH aura une colite aiguë grave au cours de sa maladie [40]. Une colite aiguë grave est définie soit d'un point de vue clinique et biologique par la présence de tous les critères de gravité de Truelove et Witts [41], soit d'un point de vue anatomique par la constatation de lésions anatomiques de gravité [42]. Le traitement intraveineux intensif, codifié en 1955 par Truelove et Witts, débouchait jusqu'au milieu des années 1990, sur une décision de colectomie subtotala en cas de non-réponse au traitement médical de 5 à 7 jours, observée chez environ 25-35 % des patients. La diffusion de ce traitement codifié a permis une réduction considérable de la mortalité associée aux colites aiguës graves, qui est passée d'environ 30 % à moins de 5 %.

Pour les patients devant être opérés et les médecins les ayant en charge, la mise au point au début des années 1980 de la coloproctectomie avec réservoir et anastomose iléo-anale pouvait apparaître comme une intervention « idéale », apportant la guérison de la maladie par ablation de son organe cible, évitant le traumatisme majeur de l'iléostomie définitive et supprimant le risque de cancer colique. Le résultat fonctionnel de cette intervention pouvait être considéré comme bon ou très acceptable sous la forme de 4 à 6 selles plus ou moins liquides exclusivement diurnes, non impérieuses, sans évacuations ou suintement nocturnes [43].

Ce qui change depuis 10 ans

AU MOINS DEUX TRAITEMENTS MÉDICAUX ALTERNATIFS DE SAUVETAGE DU CÔLON MAINTENANT DISPONIBLES

La ciclosporine, évaluée initialement avec succès au début des années

1990 [14], est devenue le traitement de référence de deuxième ligne des colites aiguës graves, efficace dans 50% à 80% des cas. Pour éviter la colectomie à moyen terme, une période courte de triple immuno-suppression (corticoïdes, ciclosporine, thiopurines) est nécessaire, assortie de précautions telles que la prévention chimique de la pneumocystose [40]. Tout récemment, l'efficacité potentielle de l'infliximab après échec des corticoïdes a été démontrée [15]. Les anticorps anti-CD3 sont en cours d'évaluation dans le même contexte.

UN CERTAIN DÉSENCHANTEMENT DES RÉSULTATS DE L'ANASTOMOSE ILÉO-ANALE

Moins de 10 % des patients doivent avoir une iléostomie terminale définitive pour échec ou complications de l'anastomose iléo-anale. Cependant, presque la moitié des patients souffrent de façon intermittente ou continue de selles nocturnes et/ou de suintements, et beaucoup d'entre eux doivent se garnir [44, 45]. La réduction de fertilité chez les femmes en âge de procréer liée à l'intervention est avérée [46].

Au total, même si l'on discute actuellement le retour dans certaines situations bien définies à la colectomie subtotala avec anastomose iléo-rectale [43], la relative déception des résultats à long terme du traitement chirurgical « optimal » de la RCH pousse à explorer de plus en plus loin les possibilités de sauvetage médical du côlon dans le contexte de colite aiguë grave.

Les problèmes générés par ce changement

IMMUNOSUPPRESSION ENCHAÎNÉE OU EMPILÉE ?

Alors que 3 molécules peuvent maintenant être essayées à tour de rôle (corticoïdes-ciclosporine-infliximab), aucune d'entre elles n'a été évaluée en situation de 3^e ligne, au cours de laquelle on peut craindre jusqu'à 4 immunosuppressions médicamenteuses concomitantes (par exemple dans l'enchaînement corticoïdes, infliximab, ciclosporine+thiopurines). Il est urgent d'évaluer si le recours aux traitements de troisième ligne n'a pas

comme contrepartie une morbidité/mortalité significative par infections opportunistes et des complications péri-opératoires quand les patients doivent être finalement colectomisés. Tant que cette évaluation n'a pas été faite, il paraît raisonnable de recommander la réalisation des traitements de troisième ligne à chaque fois que possible dans des centres experts. Enfin, en plus des travaux de recherche qui évalueront les performances comparées des 3 lignes thérapeutiques et chercheront à déterminer leur séquence idéale, les recherches de facteurs prédictifs de réponse aux différentes lignes de traitement et aux marqueurs précoces de non-réponse à une ligne (permettant d'abrèger les temps cumulés d'immunosuppression en passant directement à la ligne suivante, à l'instar du travail de Travis *et al.* permettant de prédire au troisième jour 8 fois sur 10 l'échec du traitement intraveineux corticoïde intensif [47]), seront les bienvenus.

ATTENTION À LA RÉACTIVATION D'UNE INFECTION LATENTE PAR LE CYTOMÉGALOVIRUS (CMV)

Plus de la moitié des adultes sains ont une infection latente asymptomatique par le CMV. Au cours de la RCH, la fréquence des stigmates d'infection colique à CMV dans les biopsies et les pièces opératoires de formes graves de RCH est connue depuis longtemps, sans que l'on ait pu déterminer si l'infection d'organe à CMV est la cause ou la conséquence de la particulière gravité des colites. En revanche, il est établi que les situations d'immunosuppression spontanée ou iatrogène sont des situations à risque de réactivation d'une infection latente à CMV, qu'il s'agisse d'une réactivation systémique asymptomatique ou d'infections anatomo-cliniques d'un ou plusieurs organes [48]. Face à l'enchaînement ou à l'empilement des immunosuppressions iatrogènes dans le traitement médical des colites graves, il faudra rapidement déterminer si la surinfection à CMV d'un côlon déjà inflammatoire est une cause indépendante d'échec primaire ou secondaire des traitements immunosuppresseurs, appelant un traitement anti-viral curatif, voire préventif. Si tel est le cas,

nous souhaiterions disposer rapidement de marqueurs biologiques de substitution (sanguins ou fécaux) permettant de réévaluer périodiquement au cours des traitements médicaux séquentiels des colites graves de RCH, le risque de réactivation de l'infection à CMV, avec une potentielle aggravation viro-induite des lésions coliques, sans devoir répéter des endoscopies coliques, non toujours dénuées de risque dans le contexte et parfois incapables de mettre en évidence les lésions coliques à CMV, lorsqu'elles sont éparées, profondes (inaccessibles à des biopsies superficielles) ou exclusivement droites (inaccessibles à une recto-sigmoïdoscopie) [48].

CÔLON SAUVÉ, CÔLON SURVEILLÉ

Du fait des progrès du traitement médical, de plus en plus de côlons seront sauvés temporairement ou définitivement. Il est du devoir des gastro-entérologues d'informer les patients, notamment lorsqu'il s'agit de poussées inaugurales, du risque accru de cancer colo-rectal après 7 à 10 ans d'évolution, sauf en cas d'atteinte qui sera constamment confinée au rectum [22]. L'information au moment de la colite grave doit éviter par exemple qu'une jeune fille de 18 ans, dont la colectomie a pu être évitée par la ciclosporine dans le cadre d'une pancolite grave inaugurale, abandonne tout traitement et contact médical après 2 ans de quiescence sous azathioprine, mais soit réhospitalisée en urgence à 35 ans pour un cancer obstructif et métastasé du rectum.

Evolution des stratégies au cours de la MC : vers une immunosuppression d'emblée ?

La stratégie thérapeutique ascendante prévaut toujours actuellement

La stratégie thérapeutique ascendante de la MC (Fig. 2) consiste à adapter individuellement, sur une base séquentielle, le niveau du traitement

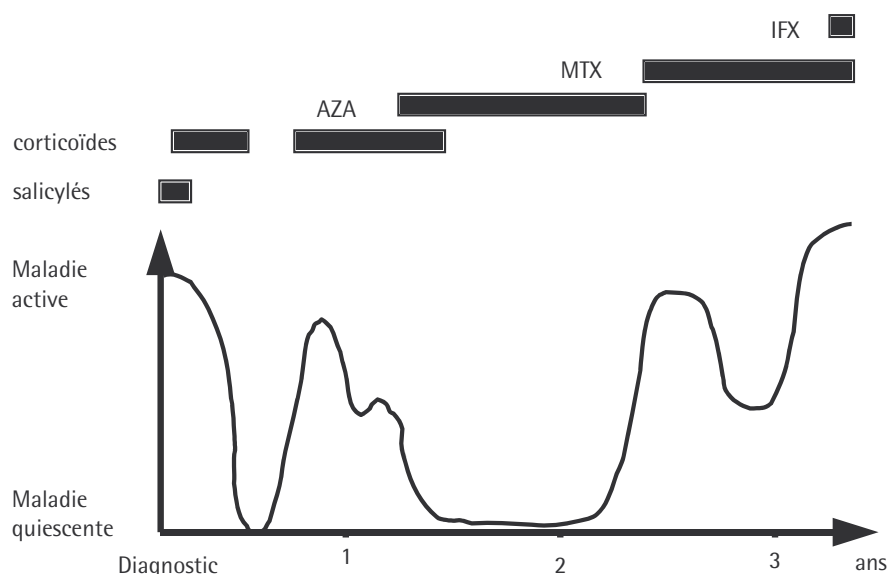


FIGURE 2. – Exemple de stratégie thérapeutique ascendante chez un patient atteint de MC (AZA : azathioprine, MTX : méthotrexate, IFX : infliximab)

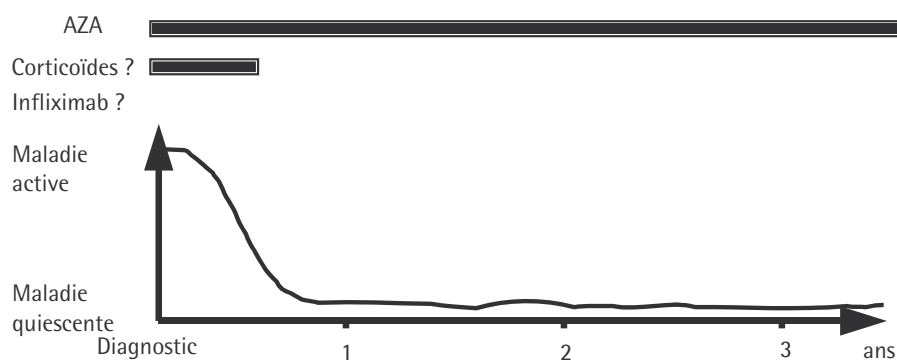


FIGURE 3. – Exemple de stratégie thérapeutique ascendante chez un patient atteint de MC (AZA : azathioprine)

anti-inflammatoire à la sévérité anatomo-clinique de la maladie. Elle suppose un « round d'observation » allant au-delà de quelques mois pour apprécier si la maladie, passé le cap du traitement avec succès de la première poussée, s'avère « chronique active » ou sévère, c'est-à-dire responsable de symptômes chroniques ou de

poussées rapprochées. Elle rend compte également des indications actuellement admises en 2006 des thiopurines dans la MC (Tableau I), réservées, en plus des contre-indications/échecs/dépendances aux corticoïdes, aux malades ayant une maladie de Crohn sévère, c'est-à-dire chez lesquels on s'est donné le temps de constater que

la maladie était sévère, donc un tant soit peu invalidante. Elle explique enfin pourquoi l'utilisation en pratique clinique de l'infliximab n'est autorisée en France en 2006, aussi bien dans la MC sévère que dans la MC fistulisante, qu'après échec ou contre-indication d'un immunosuppresseur.

La stratégie ascendante suppose un passage presque obligé par les corticoïdes systémiques, dont les complications sont très diverses et de fréquence mal connue malgré un recul d'utilisation ancien

Même si les traitements nutritionnels (alimentation entérale continue, nutrition parentérale exclusive), actuellement peu utilisés, sont susceptibles par eux-mêmes de venir à bout de la plupart des poussées de MC [49], la grande majorité des patients chez lesquels l'indication des thiopurines est posée vont recevoir au moins deux « cures » de corticoïdes systémiques à forte dose (de durée individuelle de 3 mois et demi pour un homme de 70 kg selon le protocole recommandé par le GETAID [1]) ou plusieurs mois de cortico-dépendance. Pendant la période d'exposition aux corticoïdes, les patients sont soumis au risque d'effets secondaires gênants ou de véritables complications organiques, dont la plupart (Tableau II [50]) peuvent survenir à l'occasion d'une seule cure de corticothérapie. Parmi ces effets secondaires, certains apparaissent à tous objectivement graves, même s'ils sont rares (ostéonécrose aseptique de hanche bilatérale, entrée dans une psychose chronique). D'autres, comme les effets cosmétiques transitoires, présentés habituellement comme bénins, peuvent avoir des impacts individuels non négligeables (déstabilisation psychologique d'un adolescent déjà mal dans sa peau, prise de poids en partie seulement réversible), qui ne sont pas mesurés dans les études « académiques ». D'autres complications enfin, telles que les cataractes postérieures [51], sont souvent méconnues des prescripteurs, et donc non recherchées systématiquement.

TABLEAU I
INDICATIONS EN 2006 DES THIOPURINES DANS LA MALADIE DE CROHN

Indications avec haut niveau de preuve et faisant l'objet d'une autorisation d'utilisation en 2006 en France : Intolérance/contre-indication des corticoïdes Cortico-résistance Cortico-dépendance Maladies de Crohn sévères
Indications avec niveau de preuve intermédiaire et ne faisant pas l'objet d'une autorisation d'utilisation spécifique en 2006 en France Fistules ano-périnéales Prévention de la rechute post-opératoire chez les patients à haut risque de récurrence Co-traitement des anti-TNF α

TABLEAU II
PRINCIPAUX EFFETS SECONDAIRES ET COMPLICATIONS DES CORTICOÏDES

Effets cosmétiques et cutanés
Faciès lunaire, prise de poids
Acné, hypertrichose, ecchymoses, vergetures
Retard de cicatrisation
Effets neuro-psychiques
Euphorie, excitation
Troubles du sommeil
Dépression
Déclenchement d'une psychose
Effets nutritionnels
Dénutrition protéique
Retard de croissance chez l'enfant
Effets musculaires et ostéo-articulaires
Amyotrophie, douleurs musculaires
Ostéoporose, fractures pathologiques
Ostéonécrose aseptique de hanche*
Effets endocriniens
Hypokaliémie
Diabète
Syndrome de Cushing
Insuffisance surrénalienne chronique
Dysménorrhée
Effets cardio-vasculaires
Rétention hydro-sodée
HTA
Effets ophtalmologiques
Glaucome
Cataracte postérieure*
Infections
Infections opportunistes

* Habituellement dans le cadre d'une utilisation de plus de six mois.

La stratégie ascendante, telle qu'elle est actuellement pratiquée, n'a pas transformé le risque chirurgical, donc le pronostic global de la MC

Les données 2004-2005 de la cohorte nationale CESAME (mixte, hospitalière et libérale) indiquent que la proportion de malades atteints de MC recevant des thiopurines croît régulièrement dans les 5 ans suivant le diagnostic, passant de 15 % à un an à 60 % à 5 ans, pour se stabiliser ensuite. La stratégie ascendante est donc bien appliquée en France, les malades étant considérés comme sévères, donc mis sous thiopurines, progressivement au fil des 5 premières années de la maladie. Des données concordantes suggèrent que cette façon de faire n'a pas réduit le risque de résection chirurgicale des premières années de la maladie [5, 18, 52], même si la proportion de malades opérés pour complication mécanique révélant la maladie (péritonite, occlusion) restera par définition incompressible.

Quels sont les buts, les moyens et les risques de la stratégie descendante dont l'évaluation se met en place ?

LES BUTS DE LA STRATÉGIE DESCENDANTE SONT DE FAIRE EN SORTE QUE LA MC SE RÉSUME LE PLUS SOUVENT À LA POUSSÉE INAUGURALE, QUITTE À CE QUE DE RARES RECHUTES SURVIENNENT, FAISANT ALORS L'OBJET D'AJUSTEMENTS THÉRAPEUTIQUES

Ceci correspond à une vie très proche de la normale mais suppose, grâce à un traitement intensif d'emblée, de cicatrifier le plus complètement et durablement les lésions intestinales pour éviter les complications mécaniques ultérieures.

ACTUELLEMENT, DEUX STRATÉGIES DESCENDANTES SONT TESTÉES DANS LE CADRE D'ESSAIS RANDOMISÉS

La première étude en cours en Europe du Nord et au Canada compare à la stratégie classique un traitement associant dès la première poussée l'aza-

thioprine et un traitement d'induction par 3 perfusions d'infliximab [53]. Cette stratégie, qui exclut toute corticothérapie, a permis à 94 % des 65 patients traités d'être en rémission à un an [53]. La deuxième étude qui vient de débuter dans le cadre du GETAID (étude RAPID), compare à la stratégie classique l'institution de l'azathioprine dans les 6 mois suivant le diagnostic de la maladie, en laissant libre le recours à la corticothérapie pour traiter la première poussée de la MC. Cette stratégie de l'azathioprine d'emblée s'était déjà avérée cliniquement efficace à court terme dans une étude contrôlée pédiatrique [54].

LE RISQUE INFECTIEUX DES STRATÉGIES DESCENDANTES

Il concerne essentiellement la stratégie faisant appel d'emblée aux anti-TNF α , une sur-mortalité par infections sévères n'ayant jamais été démontré avec les thiopurines. Il est établi qu'outre le risque de réactivation de tuberculose [55], maintenant pris en compte en routine clinique, l'utilisation des anti-TNF α fait courir dès le traitement d'induction un risque d'infections fatales, qu'il s'agisse d'infections opportunistes [26] ou d'autres sepsis. Le risque d'infection fatale attribuable aux anti-TNF α est estimé à un peu moins de 1 % [27].

LE SUR-RISQUE DE LYMPHOMES ATTRIBUABLE

AUX IMMUNOSUPPRESSEURS

La méta-analyse récente de Kandiel *et al.* suggère que les patients atteints de MC et traités par thiopurines, ont un risque relatif multiplié par 4 de développer un lymphome par rapport aux individus de la population générale de même âge [25]. Ce sur-risque est attribué à un excès de lymphomes induits par la réactivation persistante d'une infection par l'EBV [24]. Une telle réactivation peut être observée sous traitement immunosuppresseur et/ou lors d'une phase de forte activité inflammatoire de la maladie [56]. La plupart des 2230 patients regroupés dans la méta-analyse de Kandiel *et al.* sont issus de séries historiques de centres de référence et avaient vraisemblablement pour la plupart une maladie inflammatoire chronique sévère. Dans l'hypothèse où le sur-

risque de lymphome à EBV soit davantage lié intrinsèquement à l'activité inflammatoire de la maladie qu'au traitement par thiopurines lui-même, il n'est pas exclu que le sur-risque de lymphomes chez les patients peu inflammatoires bénéficiant d'une immuno-suppression précoce soit plus faible. La cohorte CESAME devrait répondre à cette question.

*LE RISQUE D'INCLURE À TORT
DANS LES STRATÉGIES DESCENDANTES
DES PATIENTS QUI AURAIENT EU
UNE ÉVOLUTION BÉNIGNE DE LA MC,
AU MOINS DANS SES PREMIÈRES
ANNÉES*

Comme évoqué plus haut, la définition d'une maladie bénigne elle-même évolue au gré des ambitions thérapeutiques pour se rapprocher progressivement de la notion d'une maladie compatible avec une vie normale ou sub-normale. Dans une étude menée en 2003-2004, une MC bénigne pendant ses 5 premières années d'évolution a été définie comme une maladie ayant donné lieu à : 2 cures de corticoïdes maximum ; aucune hospitalisation pour poussée de la maladie après le diagnostic initial ; pas plus d'un an cumulé de symptômes chroniques invalidants ; pas d'intervention chirurgicale pour lésions de MC ; pas d'indication de mise sous immunosuppresseurs [57]. Cette étude suggère que seuls 15 % environ des patients suivis en milieu hospitalier répondent à cette définition. Un âge au diagnostic inférieur à 40 ans, la nécessité de traiter la première poussée par corticoïdes et la présence au diagnostic de lésions ano-périnéales sont prédictifs d'une évolution ultérieure défavorable. Les patients ayant 2 ou 3 de ces facteurs de risque ont plus de 9 chances sur 10 d'avoir une MC non-bénigne et sont donc éthiquement éligibles pour l'évaluation des stratégies descendantes.

Conclusion

Les progrès très significatifs des moyens thérapeutiques des MICI accomplis ces 10 dernières années ont fait poser l'hypothèse que nous pourrions redonner durablement une vie quasi-normale aux patients après

l'étape obligée de la première poussée, sans passer dans certains cas par la moindre exposition aux corticoïdes systémiques. Cette stratégie descendante, qui suppose l'utilisation d'emblée des traitements immunosuppresseurs et/ou biotechnologiques, est en cours d'évaluation et n'est pas recommandable en pratique clinique. Néanmoins, en restant dans le cadre admis de la stratégie thérapeutique ascendante, nous assistons à une mise en œuvre progressivement plus large et plus précoce des traitements immunomodulateurs non-corticoïdes, ceci correspondant à un relatif constat d'échec de leur mise en œuvre tardive et à une révision à la hausse des objectifs thérapeutiques. Cette tendance doit être accompagnée par l'évaluation des possibles risques infectieux et néoplasiques spécifiquement induits par une attitude thérapeutique plus «agressive», et par la prise en compte du risque de transformation cancéreuse des segments intestinaux laissés de plus en plus souvent en place.

Cinq points importants

- Le critère majeur d'efficacité des traitements et des stratégies thérapeutiques des MICI est encore en 2006 la rémission clinique. Néanmoins, la cicatrisation prolongée des lésions et la restauration d'une qualité de vie similaire à celle de la population générale sont en passe d'être progressivement intégrés dans les objectifs thérapeutiques ;
- Le traitement médical des colites aiguës graves de la RCH repose actuellement sur les corticoïdes et/ou la ciclosporine. Le fait de disposer, grâce aux anti-TNF α , d'une troisième ligne d'immunosuppression rapide, doit conduire à évaluer dans les centres experts l'innocuité d'un niveau supplémentaire d'immunosuppression avant le passage à la pratique clinique ;
- L'utilisation actuellement recommandée de l'azathioprine au cours de la MC suppose, sauf contre-indication, un passage par les corticoïdes systémiques, dont le potentiel de nuisance, aux contours encore mal chiffrés, est de plus en

plus dénoncé. La seule alternative, sans devoir utiliser les anti-TNF α «hors AMM», est le traitement nutritionnel des poussées

- Les stratégies thérapeutiques descendantes, en cours d'évaluation, ont recours à l'utilisation d'emblée des immunosuppresseurs et/ou des anti-TNF α . Ces traitements agressifs ne devraient pas concerner les patients qui auraient eu spontanément une maladie bénigne. Par ailleurs, il est essentiel de démontrer que l'immunosuppression d'emblée ne fait pas courir de risques vitaux significatifs (infectieux et néoplasiques) aux patients ;
- L'évolution actuelle des stratégies thérapeutiques des MICI amène à conserver de plus en plus souvent des segments intestinaux, à risque dans certaines conditions de transformation cancéreuse à long terme. La prévention et la gestion clinique du sur-risque de cancer intestinal lié aux MICI deviennent de ce fait des enjeux stratégiques majeurs.

RÉFÉRENCES

1. Modigliani R, Mary JY, Simon JF, Cortot A, Soule JC, Gendre JP, et al. Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. Gastroenterology 1990; 98: 811-8.
2. Bernell O, Lapidus A, Hellers G. Risk factors for surgery and postoperative recurrence in Crohn's disease. Ann Surg 2000; 231: 38-45.
3. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Colorectal cancer risk and mortality in patients with ulcerative colitis. Gastroenterology 1992; 103: 1444-51.
4. Beaugerie L, Gendre JP. [Azathioprine, 6-mercaptopurine, and inflammatory diseases of the intestine]. Gastroenterol Clin Biol 1990; 14: 230-40.
5. Cosnes J, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, Afchain P, Turet 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.

6. Richard-Molard B, Tucac G, Lévy P, Houcke P, Guyot P, Lapuelle J. Place des immunosuppresseurs dans la prise en charge des Maladies Inflammatoires Intestinales Chroniques Intestinales suivies en France en secteur libéral. A partir d'un échantillon de 1175 patients (résumé). *Gastroenterol Clin Biol* 2005; 29: A40.
7. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 1995; 332: 292-7.
8. 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.
9. 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.
10. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1541-9.
11. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1398-405.
12. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876-85.
13. Hawthorne AB, Logan RF, Hawkey CJ, Foster PN, Axon AT, Swarbrick ET, et al. Randomised controlled trial of azathioprine withdrawal in ulcerative colitis. *BMJ* 1992; 305: 20-2.
14. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994; 330: 1841-5.
15. Jarnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlen P, Granno C, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005; 128: 1805-11.
16. Rutgeerts P, Sandborn W, Feagan B, Reinisch W, Olson A, Johanss J, et al. *N Engl J Med*, in press.
17. Hanauer SB. Crohn's disease: step up or top down therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17: 131-7.
18. Wolters FL, Russel MG, Stockbrugger RW. Systematic review: has disease outcome in Crohn's disease changed during the last four decades? *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 483-96.
19. Levenstein S, Li Z, Almer S, Barbosa A, Marquis P, Moser G, et al. Cross-cultural variation in disease-related concerns among patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1822-30.
20. Jess T, Winther KV, Munkholm P, Langholz E, Binder V. Mortality and causes of death in Crohn's disease: follow-up of a population-based cohort in Copenhagen County, Denmark. *Gastroenterology* 2002; 122: 1808-14.
21. Winther KV, Jess T, Langholz E, Munkholm P, Binder V. Survival and cause-specific mortality in ulcerative colitis: follow-up of a population-based cohort in Copenhagen County. *Gastroenterology* 2003; 125: 1576-82.
22. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001; 48: 526-35.
23. Palascak-Juif V, Bouvier AM, Cosnes J, Flourie B, Bouche O, Cadiot G, et al. Small bowel adenocarcinoma in patients with Crohn's disease compared with small bowel adenocarcinoma de novo. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 828-32.
24. Dayharsh GA, Loftus EV, Jr., Sandborn WJ, Tremaine WJ, Zinsmeister AR, Witzig TE, et al. Epstein-Barr virus-positive lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Gastroenterology* 2002; 122: 72-7.
25. 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: 1121-5.
26. Warris A, Bjorneklett A, Gaustad P. Invasive pulmonary aspergillosis associated with infliximab therapy. *N Engl J Med* 2001; 344: 1099-100.
27. Colombel JF, Loftus EV, Jr, 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.
28. Best WR, Becktel JM, Singleton JW. Rederived values of the eight coefficients of the Crohn's Disease Activity Index (CDAI). *Gastroenterology* 1979; 77: 843-6.
29. Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). *Gut* 1989; 30: 983-9.
30. D'Haens G, Geboes K, Ponette E, Penninckx F, Rutgeerts P. Healing of severe recurrent ileitis with azathioprine therapy in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1997; 112: 1475-81.
31. D'Haens G, Van Deventer S, Van Hogezaand R, Chalmers D, Kothe C, Baert F, et al. Endoscopic and histological healing with infliximab anti-tumor necrosis factor antibodies in Crohn's disease: A European multicenter trial. *Gastroenterology* 1999; 116: 1029-34.
32. Pardi DS, Sandborn WJ. Predicting relapse in patients with inflammatory bowel disease: what is the role of biomarkers? *Gut* 2005; 54: 321-2.
33. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 402-13.
34. Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugerie L, Carbonnel F, Parc R, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 244-50.
35. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 505-12.
36. Costa F, Mumolo MG, Ceccarelli L, Bellini M, Romano MR, Sterpi C, et al. Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease. *Gut* 2005; 54: 364-8.



37. Irvine EJ, Feagan B, Rochon J, Archambault A, Fedorak RN, Groll A, et al. Quality of life: a valid and reliable measure of therapeutic efficacy in the treatment of inflammatory bowel disease. Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial Study Group. *Gastroenterology* 1994; 106: 287-96.

38. Hlavaty T, Persoons P, Vermeire S, Ferrante M, Pierik M, Henckaerts L, et al. IBDQ score reliably and promptly reflects changes in the disease-related quality of life in patients with luminal Crohn's disease (abstract). *Gut* 2005; 54: A44.

39. 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: 1625-9.

40. Loftus CG, Loftus EV, Jr., Sandborn WJ. Cyclosporin for refractory ulcerative colitis. *Gut* 2003; 52: 172-3.

41. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial. *Br J Med* 1955: 1041-8.

42. Carbonnel F, Lavergne A, Lemann M, Bitoun A, Valleur P, Hautefeuille P, et al. Colonoscopy of acute colitis. A safe and reliable tool for assessment of severity. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 1550-7.

43. Beaugerie L, Penna C. [Ulcerative colitis: ileorectal or ileoanal anastomosis?]. *Gastroenterol Clin Biol* 2000; 24: B39-46.

44. Fazio VW, Ziv Y, Church JM, Oakley JR, Lavery IC, Milsom JW, et al. Ileal pouch-anal anastomoses complications and function in 1005 patients. *Ann Surg* 1995; 222: 120-7.

45. Michelassi F, Lee J, Rubin M, Fichera A, Kasza K, Karrison T, et al. Long-term functional results after ileal pouch anal restorative proctocolectomy for ulcerative colitis: a prospective observational study. *Ann Surg* 2003; 238: 433-41; discussion 442-5.

46. Ording Olsen K, Juul S, Berndtsson I, Oresland T, Laurberg S. Ulcerative colitis: female fecundity before diagnosis, during disease, and after surgery compared with a population sample. *Gastroenterology* 2002; 122: 15-9.

47. Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, Nolan DJ, Mortensen NM, Kettlewell MG, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut* 1996; 38: 905-10.

48. Hommes DW, Sterringa G, van Deventer SJ, Tytgat GN, Weel J. The pathogenicity of cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: a systematic review and evidence-based recommendations for future research. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 245-50.

49. Gassull MA. Review article: the role of nutrition in the treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 Suppl 4: 79-83.

50. Lemann M, Beaugerie L, Bouhnik Y, Flourie B, Reimund JM, Seksik P, et al. [Practical forms for the use of the main drugs in the treatment of ulcerative colitis]. *Gastroenterol Clin Biol* 2004; 28: 1039-48.

51. Jobling AI, Augusteyn RC. What causes steroid cataracts? A review of steroid-induced posterior subcapsular cataracts. *Clin Exp Optom* 2002; 85: 61-75.

52. Sands BE, Arsenault JE, Rosen MJ, Alsahli M, Bailen L, Banks P, et al. Risk of early surgery for Crohn's disease: implications for early treatment strategies. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2712-8.

53. D'Haens G, Baert F, Van Assche G, Caenepeel F, Vergauwe P, Tuynman H, et al. Better outcome with potent top-down induction therapy in recent onset Crohn's disease (abstract). *Gut* 2005; 54: A17.

54. Markowitz J, Grancher K, Kohn N, Lesser M, Daum F. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000; 119: 895-902.

55. 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.

56. Reijasse D, Le Pendeven C, Cosnes J, Dehee A, Gendre JP, Nicolas JC, et al. Epstein-Barr virus viral load in Crohn's disease: effect of immunosuppressive therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 85-90.

57. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Cosnes J. Predictors of disabling Crohn's disease. *Gastroenterology*, in press.

Evolution des stratégies thérapeutiques au cours des MICI

- Dans les esprits
Objectifs plus ambitieux
- Dans la RCH
Conservation du colon au cours des colites graves
- Dans la maladie de Crohn surtout
immunosuppression précoce



Evolution des objectifs thérapeutiques

- **Préserver la qualité de vie**
 Ne pas accepter les symptômes chroniques invalidants
 Projets personnels concrets
 Perte d'emploi, de conjoint, d'itinéraire vital...

 Eviter les interventions chirurgicales multiples
 Stomie définitive
 Colectomie totale ou résection étendue du grêle

 Préserver la fertilité
- **Redonner une vie normale**

Traitement de la maladie de Crohn Stratégie ascendante

RCH Colites graves

- Concerne 15 % des malades
- Avant les années 1950
 Mortalité de l'ordre de 30 %
- Codification de prise en charge (1950-1970)
 Traitement intraveineux intensif de 5 jours
 Colectomie si non amélioration (25 %)
 Mortalité quasi nulle

Corticothérapie de la stratégie ascendante Risques à moyen-long terme

- Surpoids
- Diabète
- HTA
- Risque fracturaire
- Ostéoporose
- Cataracte postérieure
- Insuffisance surrénalienne

Colites graves de RCH 2006

- **Problèmes potentiels de l'AIA**
 Complications (sepsis, occlusions, abcèses, proctite)
 Mauvais résultats fonctionnels (surtout chez les femmes)
 Réduction nette de la fertilité des femmes
- **Nouvelles possibilités thérapeutiques médicales en cas d'échec du traitement corticoïde intensif**
 Golapoprit 50 à 80 %
 Anti-TNF

Traitement de la maladie de Crohn Stratégie descendante

Traitement conservateur des colites graves Problèmes générés par l'immunosuppression empirique et la préservation du côlon

- Réactivation virale CMV et EBV
- Infections opportunistes
- Mortalité péri-opératoire ?
- Gestion du risque de CCR chez les patients qui seront perdus de vue

Evaluation de la stratégie descendante AZA + corticoïdes versus corticoïdes seuls dans les premières poussées de MC nécessitant une corticothérapie

Martinez J et al. Gastroenterology 2006; 111:855-862

