

Laurent BEAUGERIE

Evolution des stratégies thérapeutiques au cours des MICI

- Connaître les risques liés à l'utilisation des corticoïdes au long cours.
- Connaître les évolutions validées et non validées des stratégies thérapeutiques au cours des MICI (Step up/top down).

Evolution des stratégies thérapeutiques au cours des MICI

Laurent Beaugerie
Service de Gastro-entérologie et Nutrition
Hôpital Saint-Antoine
Paris



Evolution des stratégies thérapeutiques au cours des MICI

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

Les raisons du changement

- Evolution de l'arsenal thérapeutique
 - 1950 Corticoïdes / SZP
Chirurgie
 - 1980 AZA
 - 2000 Ciclosporine
MTX
Biotechnologie (anti-TNF α)
- Attente des patients
 - Regroupement Associations
 - Information Internet
 - Lobbying Revendications

Evolution des objectifs thérapeutiques

- Préserver la vie

- Pas de surmortalité liée à la maladie

- Directement

- Complication mécanique (péritonite, hémorragie)

- Mortalité péri-opératoire

- Dénutrition extrême - Grêle court

- Indirectement

- Cancers intestinaux et inflammation ancienne

- Pas de mortalité liée au traitement

- Mortalité péri-opératoire

- Infections sévères et cancers induits

Evolution des objectifs thérapeutiques

- Eviter
 - Les symptômes chroniques invalidants
 - Les interventions chirurgicales mutilantes
 - Stomie définitive
 - Colectomie totale ou résection étendue du grêle
- Préserver la fertilité
- Restaurer à terme une vie normale

RCH

Colites graves

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

RCH AIA (1980)

- Intervention « idéale »
 - Guérison de la RCH
 - Evite la stomie définitive
 - Supprime le risque de cancer colique
- Résultats fonctionnels visés
 - 4-6 selles exclusivement diurnes, non impérieuses
 - Ni selles ni suintement nocturnes

Colites graves de RCH

Evolution récente

- Problèmes potentiels de l'AIA
 - Complications (sepsis, occlusions, sténoses, pochite)
 - Mauvais résultats fonctionnels (suintements nocturnes)
 - Réduction nette de la fertilité des femmes
- Nouvelles possibilités thérapeutiques médicales en cas d'échec du traitement corticoïde intensif

Ciclosporine	50 à 80 %
Anti-TNF	50 %

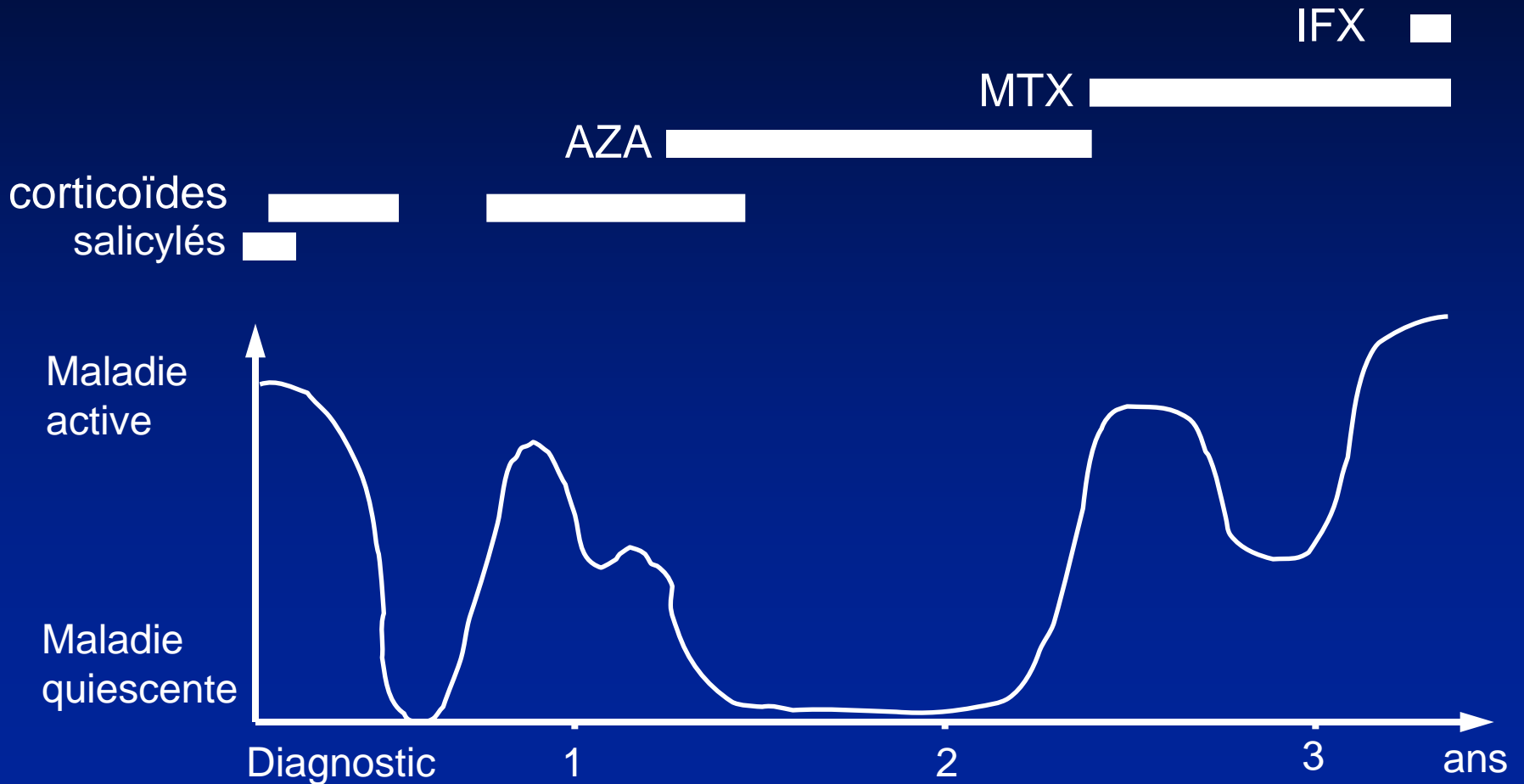
Traitement conservateur des colites graves

Problèmes générés par l'immunosuppression empilée et la préservation du côlon

- Réactivation virale CMV
 - Endoscopies répétés
 - Marqueurs sanguins de substitution
- Infections opportunistes
- Evaluation des traitements de troisième ligne
 - Corticoïdes – Ciclo – anti-TNF α
 - Corticoïdes – anti-TNF α - Ciclo
- Gestion du risque de CCR chez les patients qui seront perdus de vue

Traitement de la maladie de Crohn

Stratégie ascendante (step-up)



Effets secondaires des corticoïdes

Traitement de 3 mois

- Effets secondaires

 - Cosmétiques

 - Faciès lunaire, prise de poids

 - Acné, hypertrichose, ecchymoses, vergetures

 - Neuropsychiques

 - Troubles du sommeil

 - Euphorie, excitation

 - Troubles de l'humeur

 - Crampes

- Complications

 - Dépression – Déclenchement d'une psychose

 - HTA

 - Diabète

 - Ostéoporose

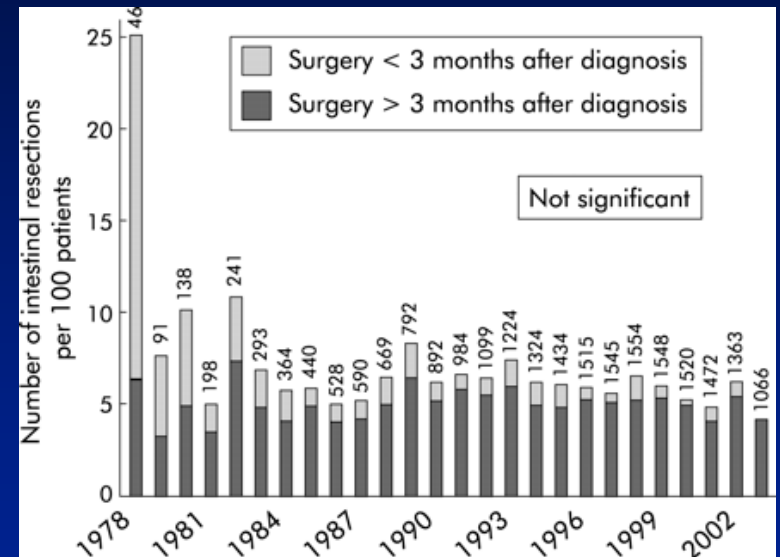
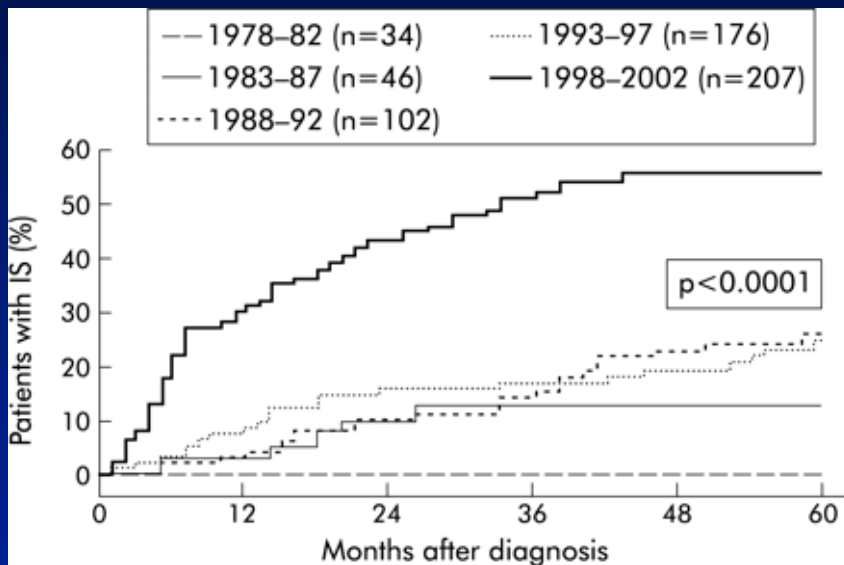
 - Infections, abcès, morbidité post-opératoire

Complications propres à la corticothérapie au long cours

- Retard de croissance
- Diabète, Cushing, insuffisance surrénalienne
- Risque fracturaire
- Ostéonécrose
- Cataracte postérieure

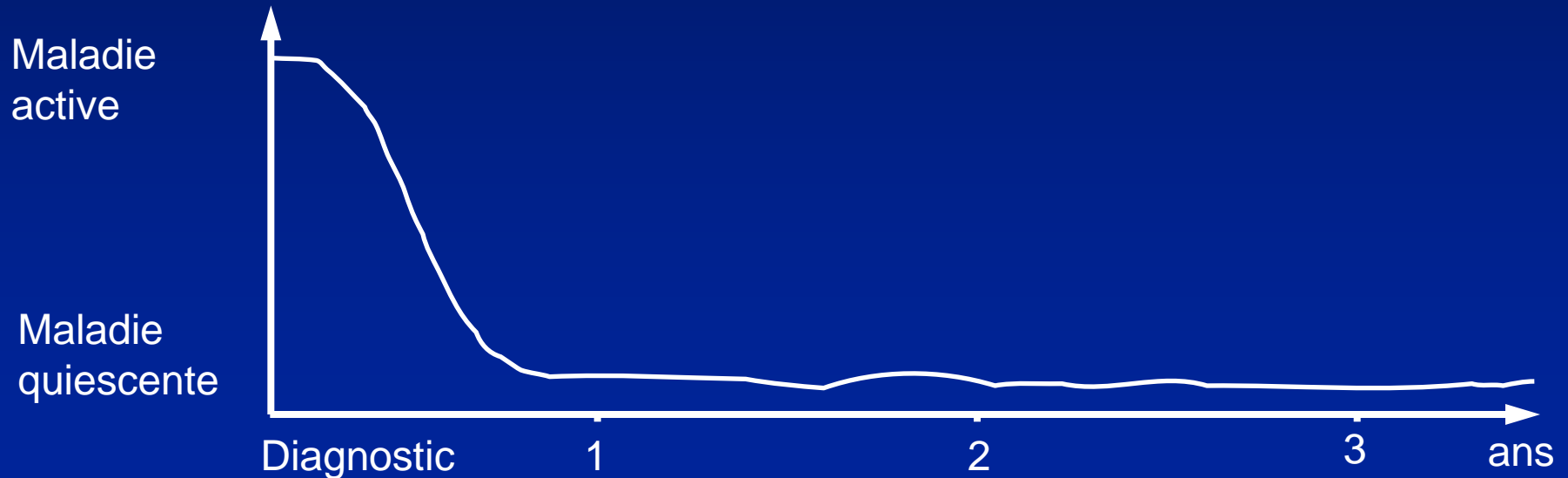
Traitement de la MC

Diffusion des thiopurines et risque chirurgical



Traitement de la maladie de Crohn

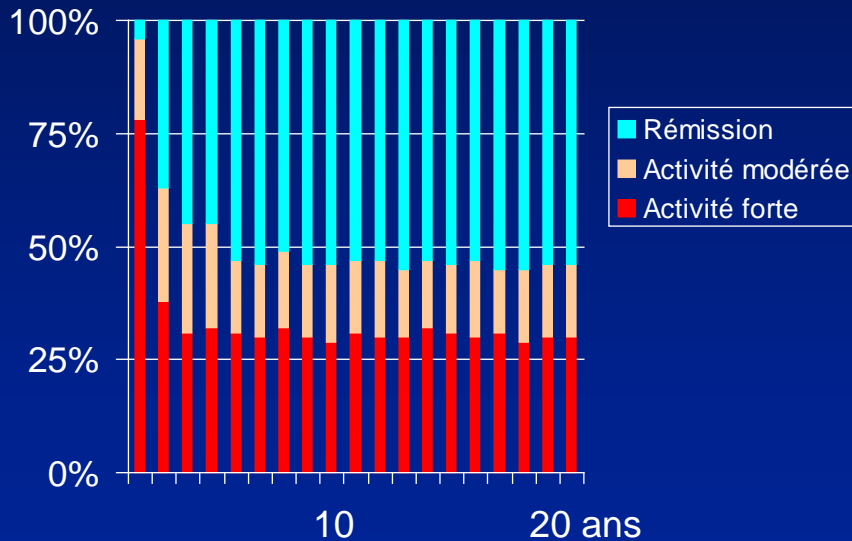
Stratégie descendante (top-down)



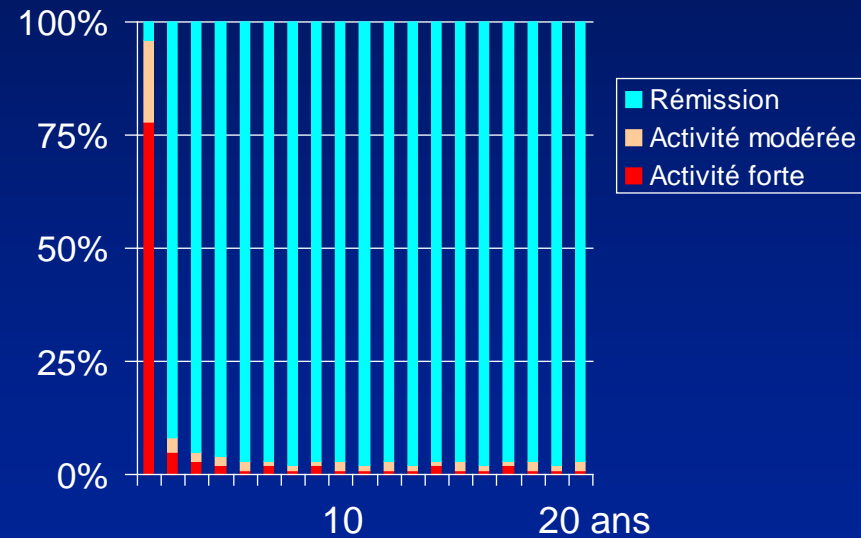
Maladie de Crohn

Objectifs de la stratégie descendante

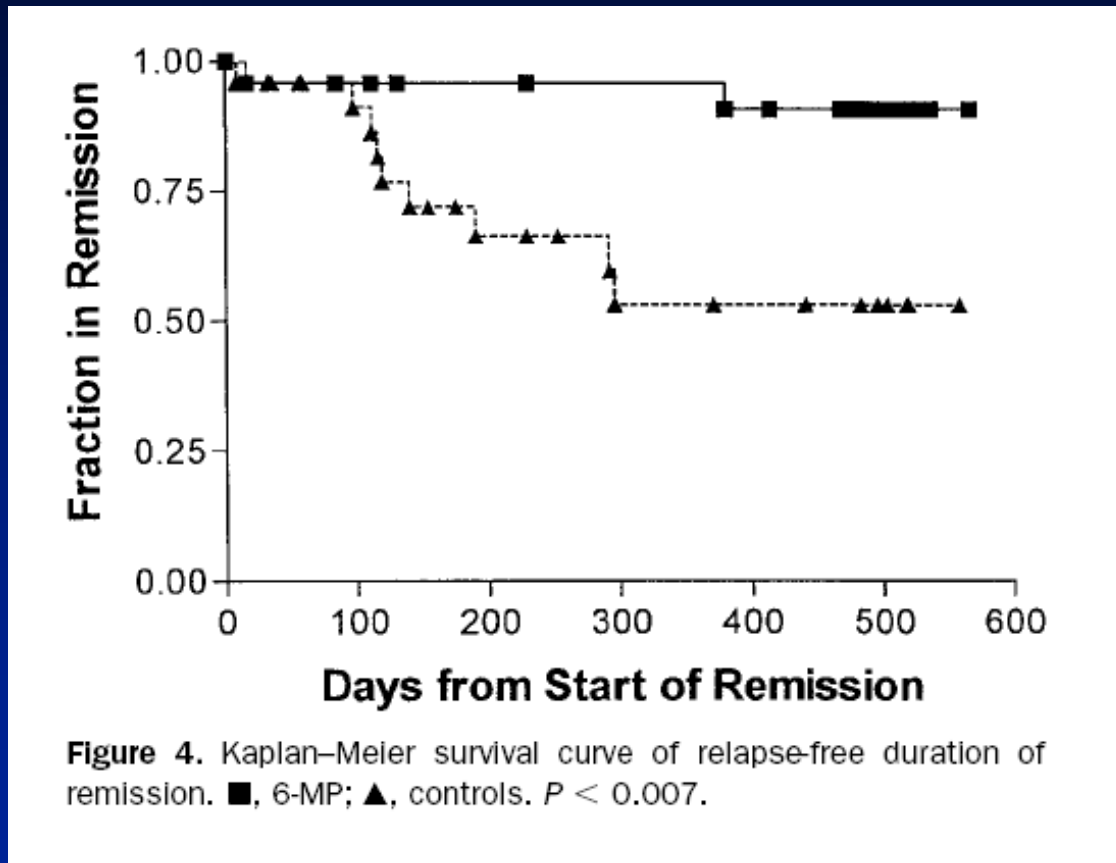
Situation actuelle



Stratégie descendante ?



6-MP + corticoïdes versus corticoïdes seuls dans les premières poussées de MC nécessitant une corticothérapie



Evaluation de la stratégie descendante chez l'adulte

- Traitement d'induction par infliximab + thiopurines d'emblée versus attitude classique (120 pts)

A un an¹ :

Top-down : 77 % pts en rémission, 0 % sous corticoïdes

Step-up : 64 % ,19%

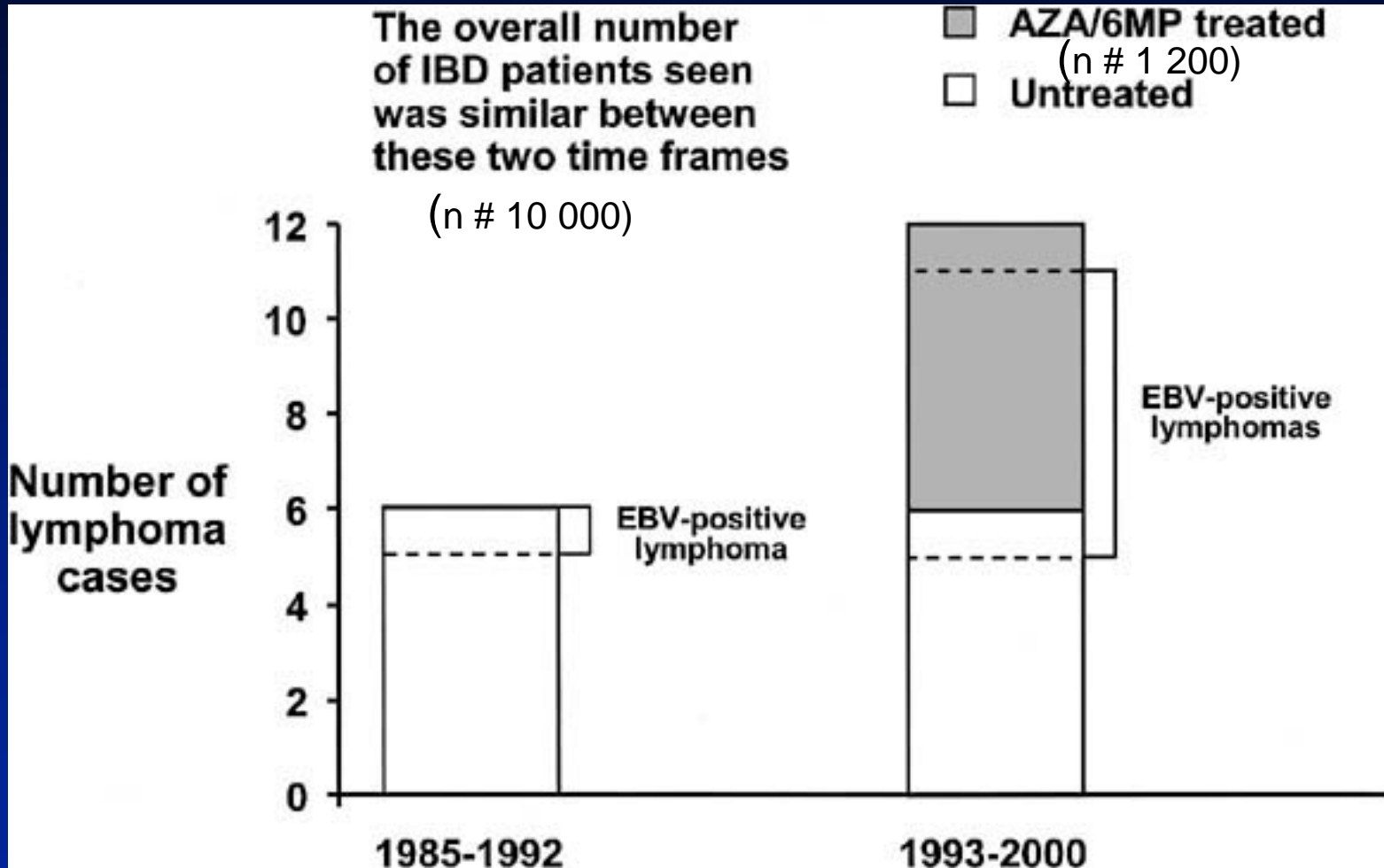
- RAPID

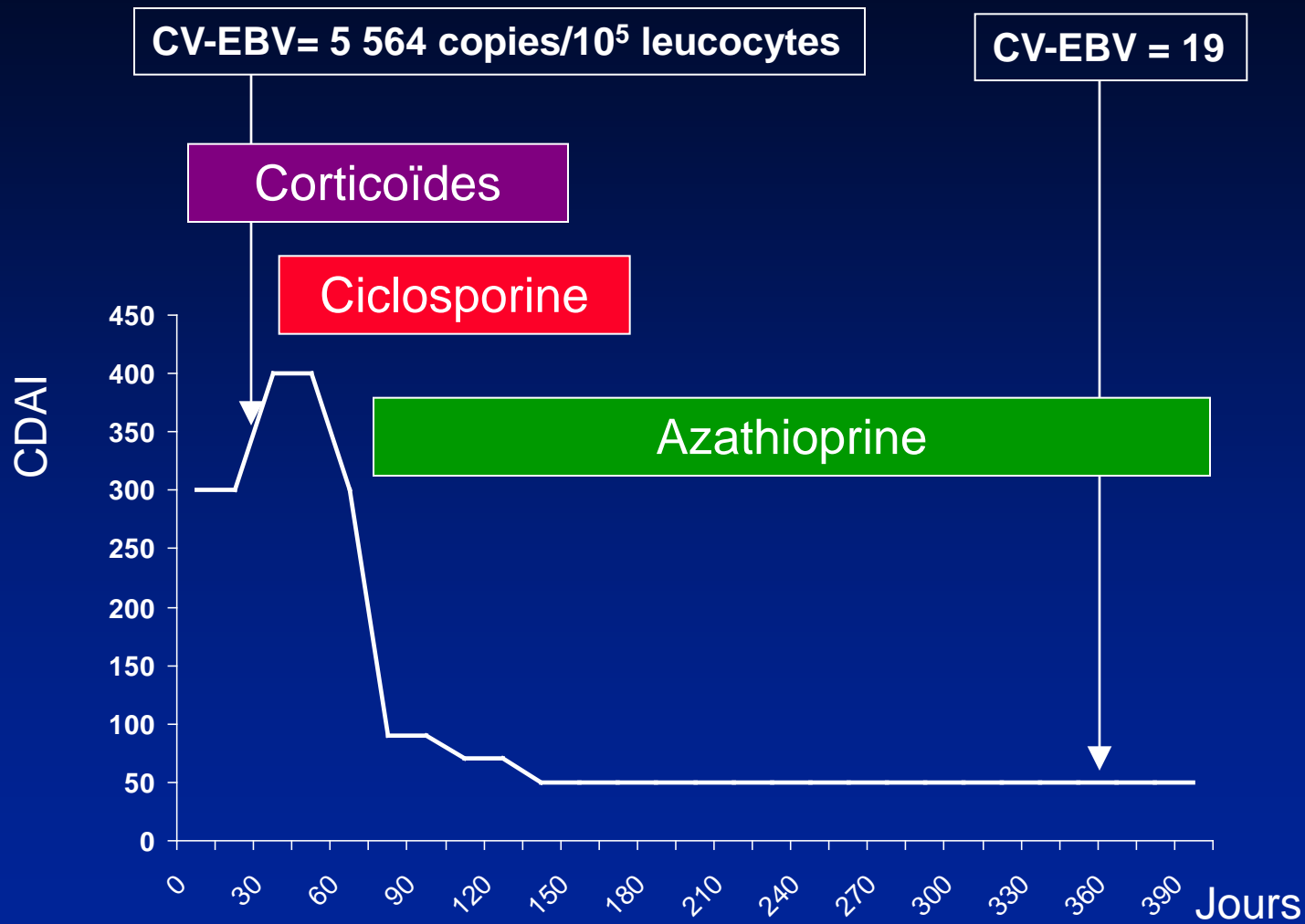
GETAID

Azathioprine d'emblée versus attitude classique

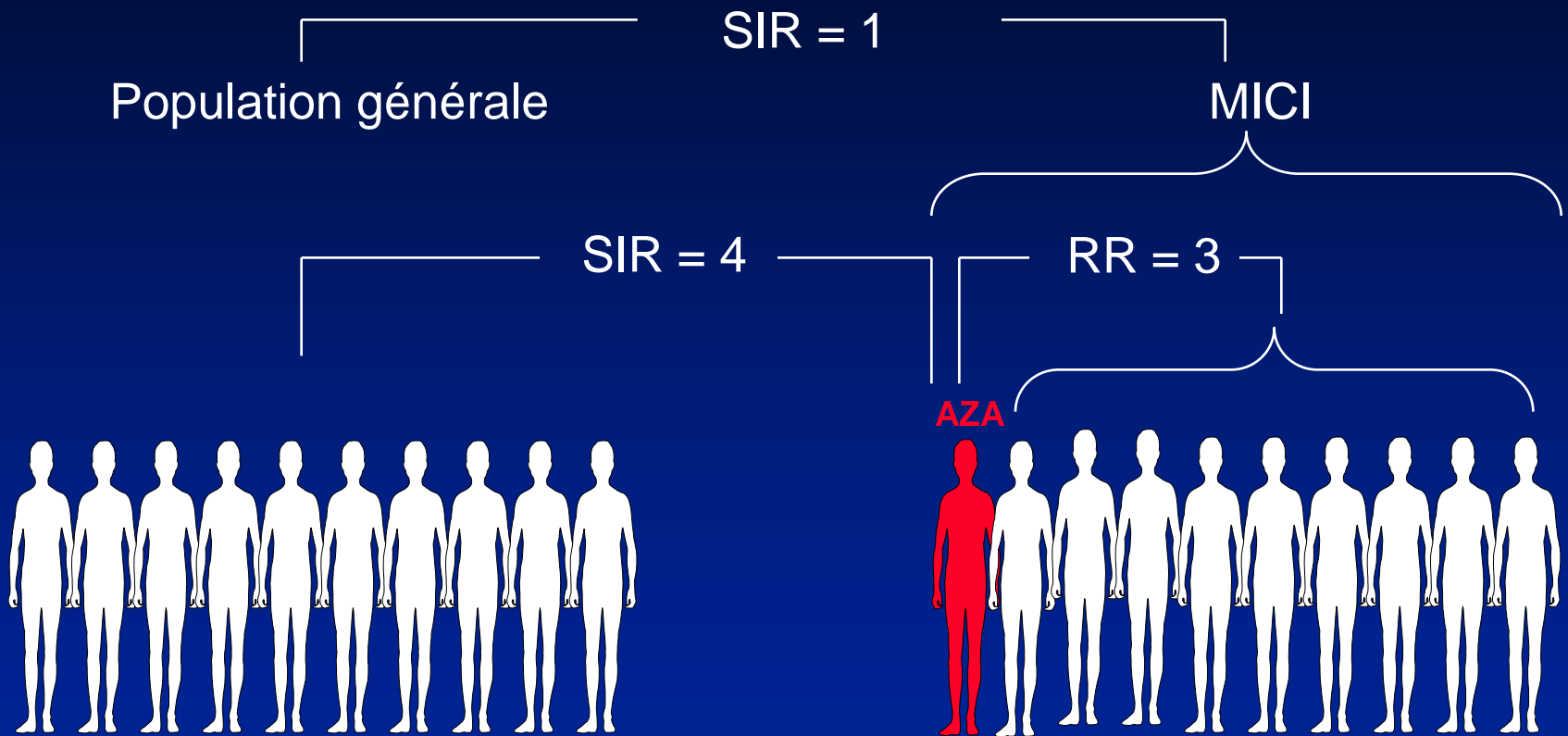
¹ D'Haens GR et al., Gut 2005;54:A17

Maladie de Crohn, Thiopurines et lymphomes





Risque de lymphome, thiopurines et MICI

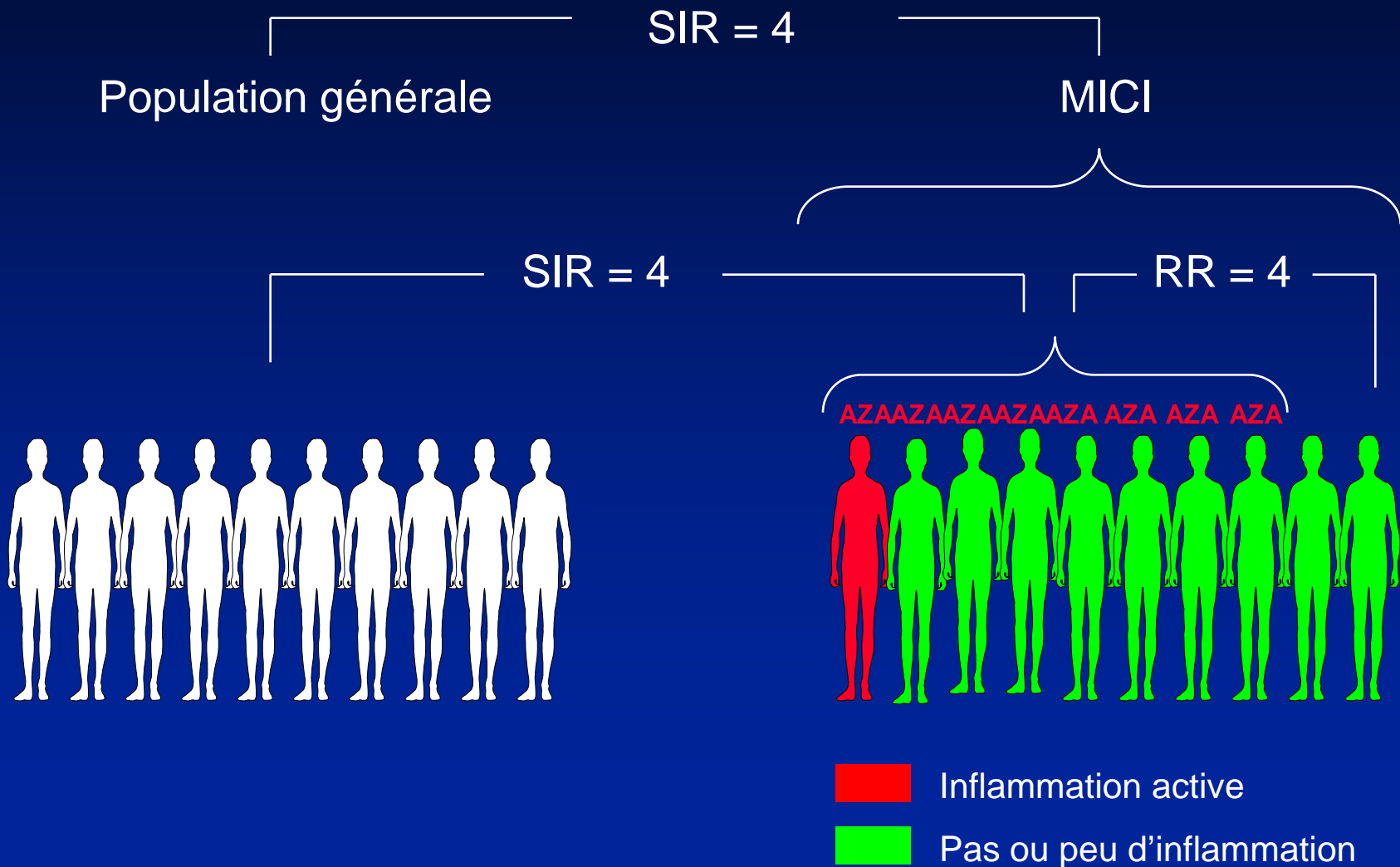


*Kandiel A et al., Gut 2005;54:1121-5
4000 pts, dont 1500 en population*

Risque de lymphome, thiopurines et MICI

Quelle évolution attendre ?

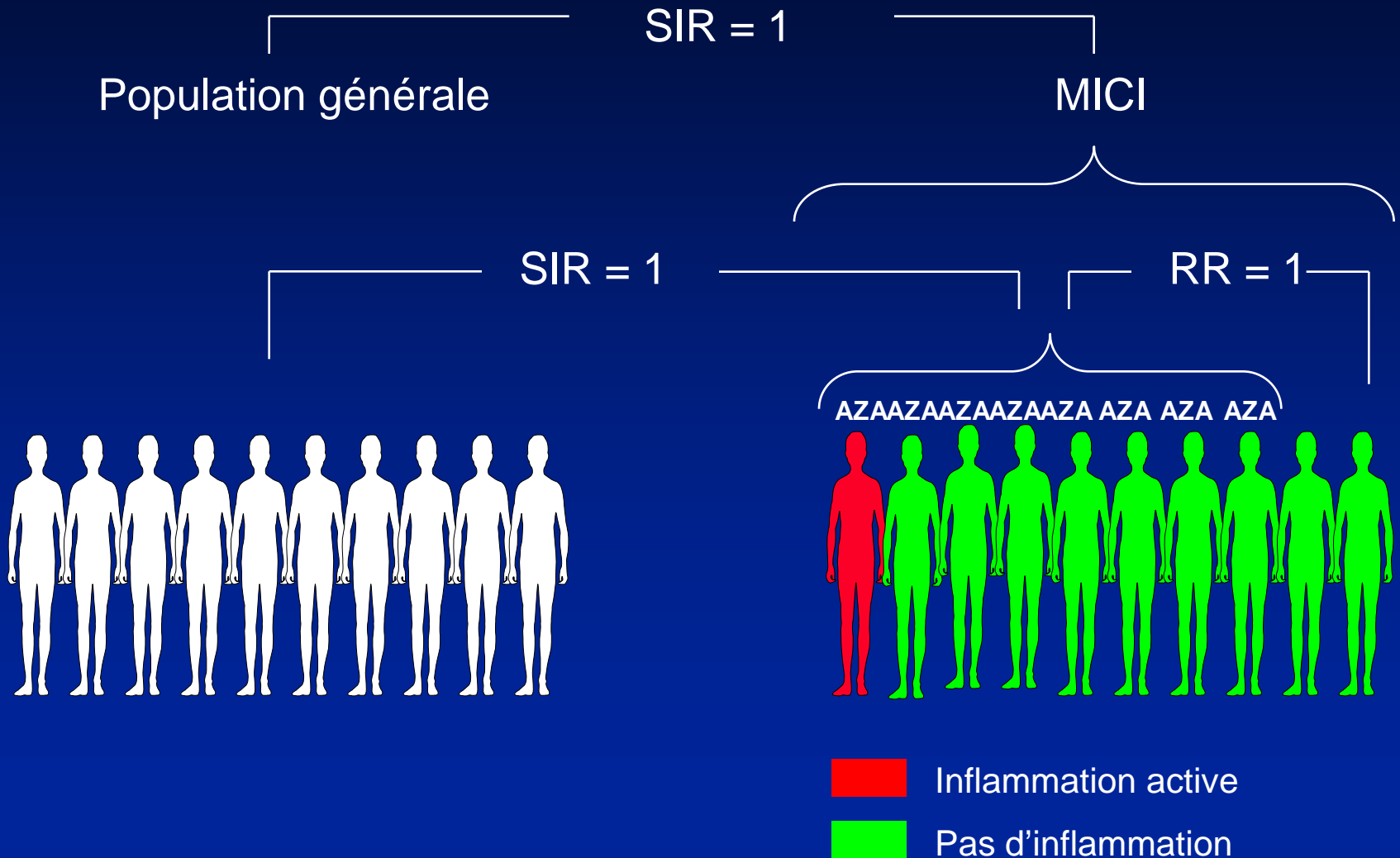
Première hypothèse : AZA per se = facteur de risque majeur



Risque de lymphome, thiopurines et MICI

Quelle évolution attendre ?

Deuxième hypothèse : inflammation = facteur de risque majeur



Anti-TNF α

Risques

- Infections

500 pts ayant reçu en médiane 3 perfusions¹ :

10 % pts infections attribuables à l'infliximab

3 % pts infections attribuables à l'infliximab sévères

0,8 % pts infections attribuables à l'infliximab **fatales**

- Accidents rares

Lupus transitoires

Leuco-encéphalopathies

Décompensations cardiaques

- Cancers ?

¹ Colombel JF et al., *Gastroenterology* 2004;126:19-31

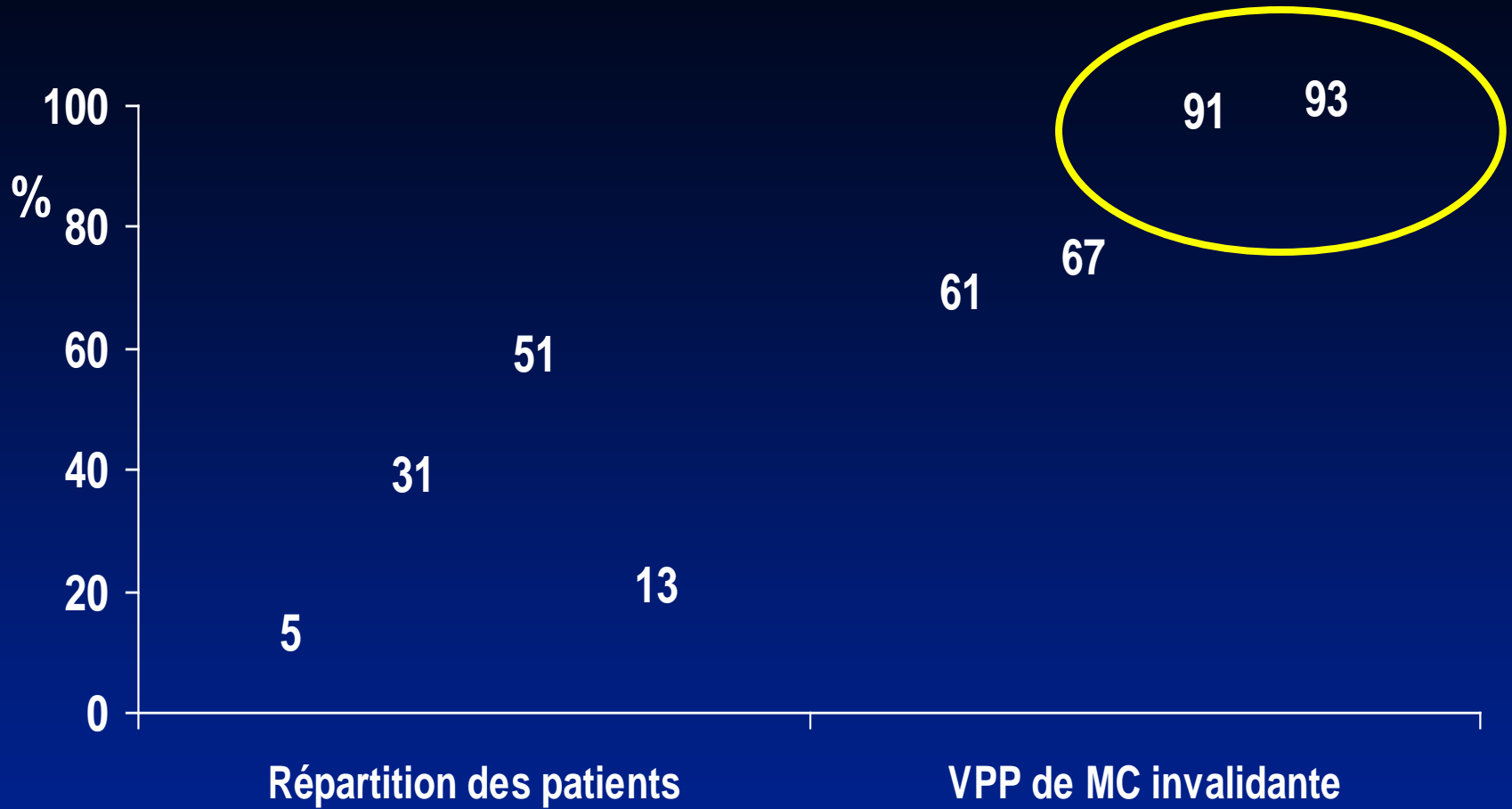
Critères de maladie de Crohn invalidante

Cinq premières années de la maladie

- Plus de 2 cures de corticoïdes
- Nouvelle hospitalisation après le diagnostic pour poussée ou complication de la maladie
- Symptômes chroniques invalidants
- Indication d'un traitement immunosuppresseur
- Intervention chirurgicale (exérèse, anopérinéale)

Trois facteurs indépendants prédictifs de MC invalidante

- Corticothérapie pour traiter la première poussée
OR : 3,1 [IC 95% : 2,2 – 4,4]
- Age au diagnostic inférieur à 40 ans
OR : 2,1 [IC 95% : 1,3 – 3,6]
- Lésions ano-périnéales au diagnostic
OR : 1,8 [IC 95% : 1,2 – 2,8]



0 facteur de MC invalidante

1 facteur

2 facteurs

3 facteurs

Evolution des stratégies RCH et colites graves

- Indications validées
 - Corticoïdes/Ciclosporine
 - Ciclosporine
 - (Corticoïdes/Infliximab)
- Stratégies non validées
 - Corticoïdes/Ciclosporine/Infliximab
 - Corticoïdes/Infliximab/Ciclosporine
- Ce qui doit accompagner le changement
 - Gestion de la réactivation CMV et autres risques infectieux
 - Réévaluation de la morbidité/mortalité post-opératoires

Stratégie ascendante au cours des MICI

Indications des thiopurines

- Haut niveau de preuve
 - Intolérance / contre-indications des corticoïdes
 - Corticorésistance – Corticodépendance
 - Maladies de Crohn sévères
- Niveau de preuve intermédiaire
 - Fistules ano-périnéales
 - Prévention de la rechute post-opératoire chez les patients à haut risque de récurrence
 - Co-traitement des anti-TNF α

Stratégie descendante

En cours d'évaluation

- Objectifs
 - MICI = maladie aiguë
- Ce qui devrait accompagner cette évaluation
 - Exclure de cette stratégie les MICI bénignes
 - Maîtrise des risques infectieux
 - Démontrer l'absence d'un risque significatif de lymphome

La juste stratégie



« Sous » traiter :
Handicap
Perte de chance

« Sur » traiter :
Sepsis
Lymphomes
Indus....



FMC
HGE