

# Antoine CORTOT

## Les nouveautés épidémiologiques qui vont changer nos pratiques

- - Connaître les nouveautés épidémiologiques dans le domaine des cancers et des infections, liés aux MICI ou à leurs traitements.
- - Savoir lesquelles ont ou auront un impact sur les modalités de la prise en charge.

# Les nouveautés épidémiologiques concernant les MICI qui vont changer nos pratiques

*Connaître les nouveautés épidémiologiques dans le domaine des cancers et des infections liées aux MICI ou à leurs traitements  
Savoir lesquelles ont ou auront un impact sur les modalités de la  
prise en charge*

**A Cortot**

**CHU de Lille**

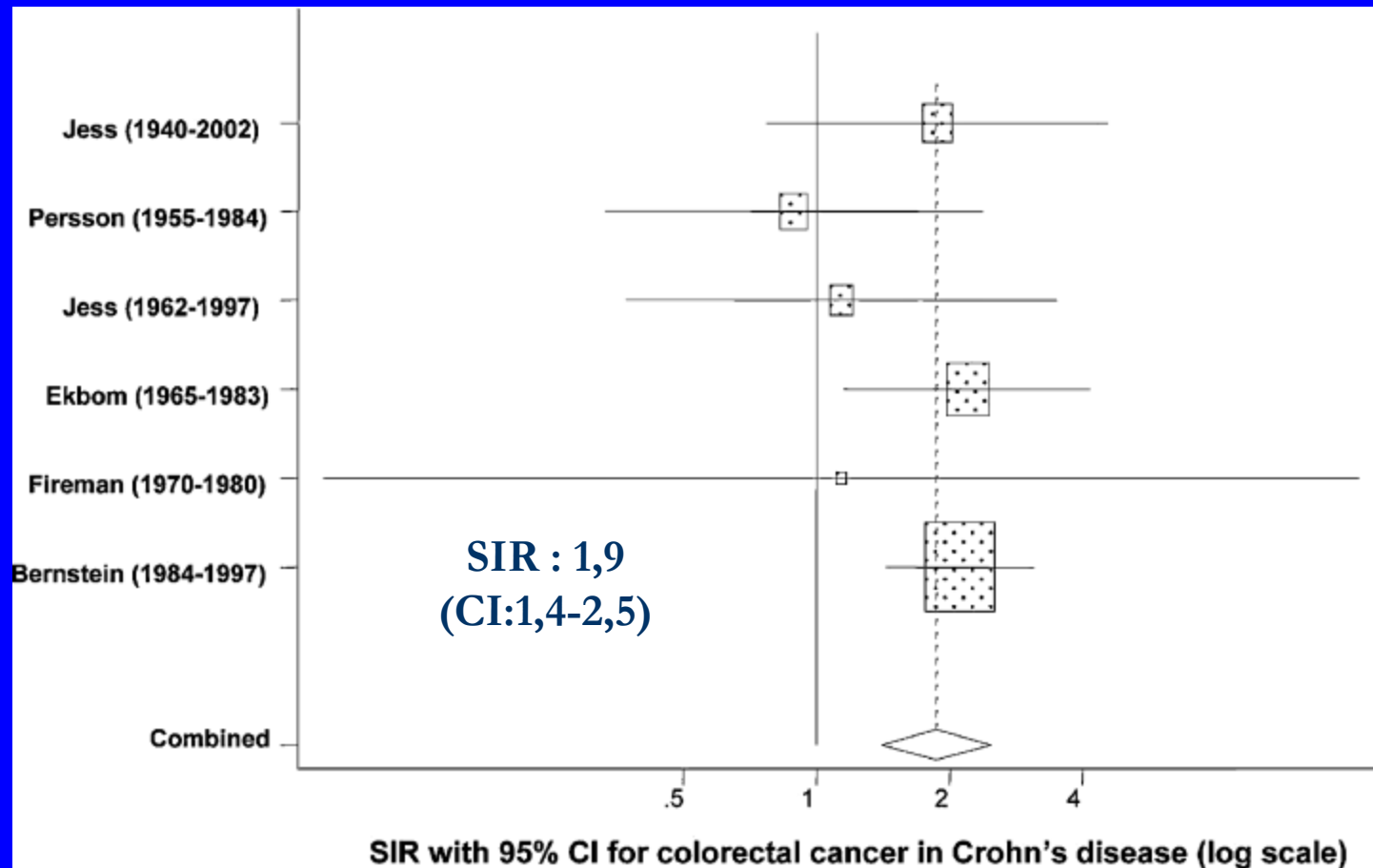
**FMC-HGE, Lyon , 17 mars 2007**

# Risque de cancer colo rectal (CCR)

- Prévalence globale chez tout malade atteint de RCH :
  - 3,7% ( méta analyse de 116 études )
  - 5,4% chez les malades avec pancolite
- Incidence globale ( méta analyse de 41 études avec durée d'évolution de la RCH) :
  - 3/1000 patients/année (adultes)
  - 0,6/1000 « « population générale
- Risque cumulé décennale (41 études non stratifiées):
  - 3% à 10 ans , 5,9% à 20 ans , 8,7% à 30 ans .

# Risque de CCR dans la MC

## *Meta-analyse*



# Risque de CCR : l'expérience danoise

## 1160 RCH suivis 19 ans

**Table 3.** Observed and Expected CRCs According to Sex, Age, and Disease Extent at Diagnosis Among 1160 Patients With UC in Copenhagen County

	Patients (n)	Observed CRC	Expected CRC	SMR	95% CI
Total cohort	1160	13	12.42	1.05	0.56-1.79
Men	541	7	6.26	1.12	0.45-2.30
Women	619	6	6.16	0.97	0.36-2.12
Age at diagnosis (y)					
0-29	452	1	0.58	1.72	0.04-9.60
30-49	405	4	3.63	1.10	0.30-2.82
50+	303	8	8.22	0.97	0.42-1.92
Disease extent at diagnosis					
Proctitis	518	6	6.06	0.99	0.36-2.15
Substantial colitis	419	5	4.30	1.16	0.38-2.71
Pancolitis	207	1	1.66	0.60	0.01-3.36
Unknown	16	1	0.41	2.44	0.06-13.59

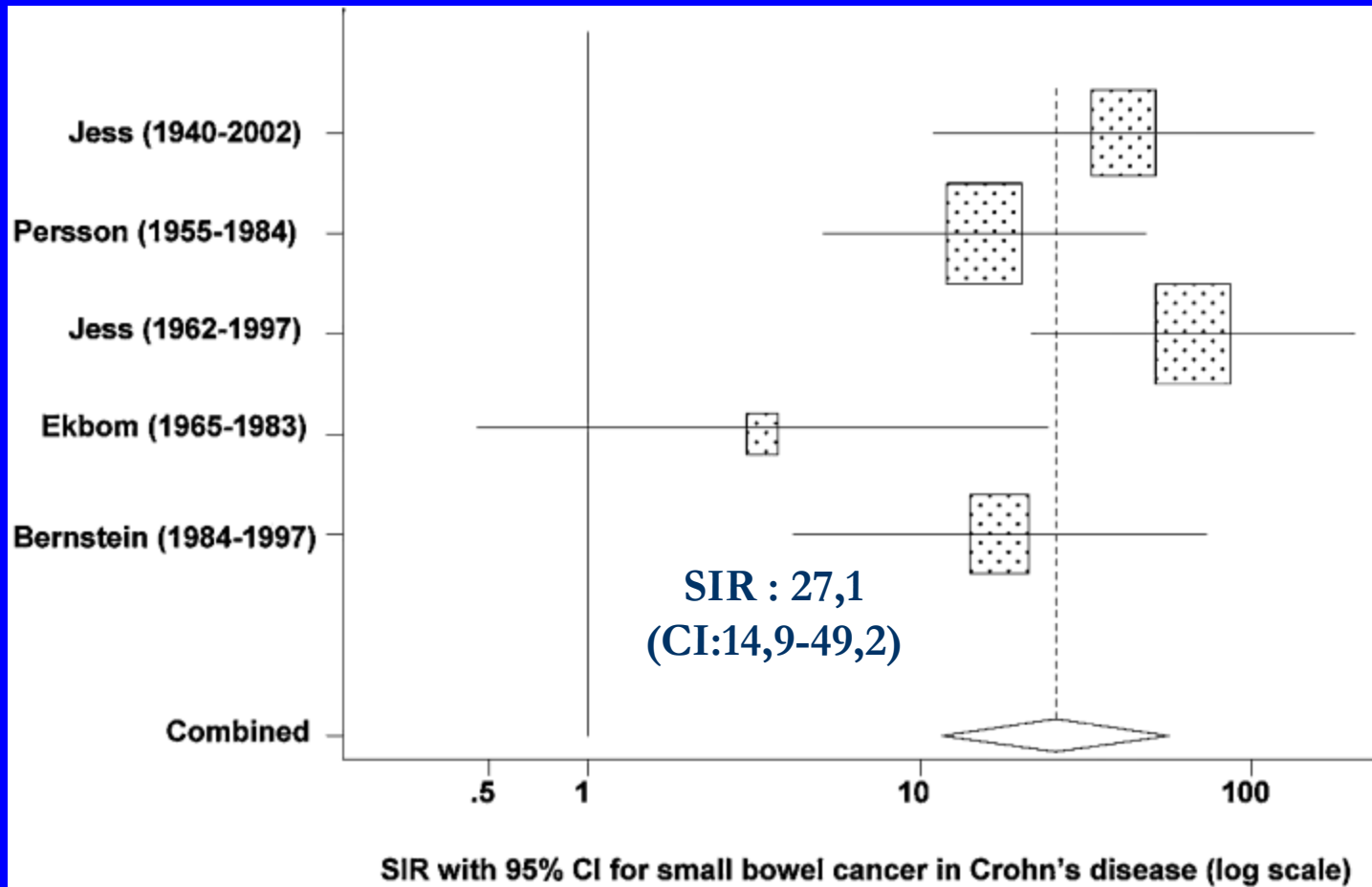
# Risque de CCR

## *Étude cas témoins*

- Cas : 692 MICI ; Olmstedt County 1940-2001
- Témoins : Iowa 1973-2000; Olmstedt 1980-99
- RCH : 6 CCR vs 5,38 attendus : **SIR:1,1** (CI:0,4-2,4); 4/6 RCH étendues : **SIR : 2,4** (CI:0,6-6,0)
- MC : 6 CCR vs 3,2 attendus : **SIR: 1,0** (CI : 0,7-4,1)
- MC : 6 **K du grêle** vs 0,07 attendus : **SIR:40,6** (CI:8,4-118).

# Risque de cancer du grêle dans la MC

## *Meta-analyse*

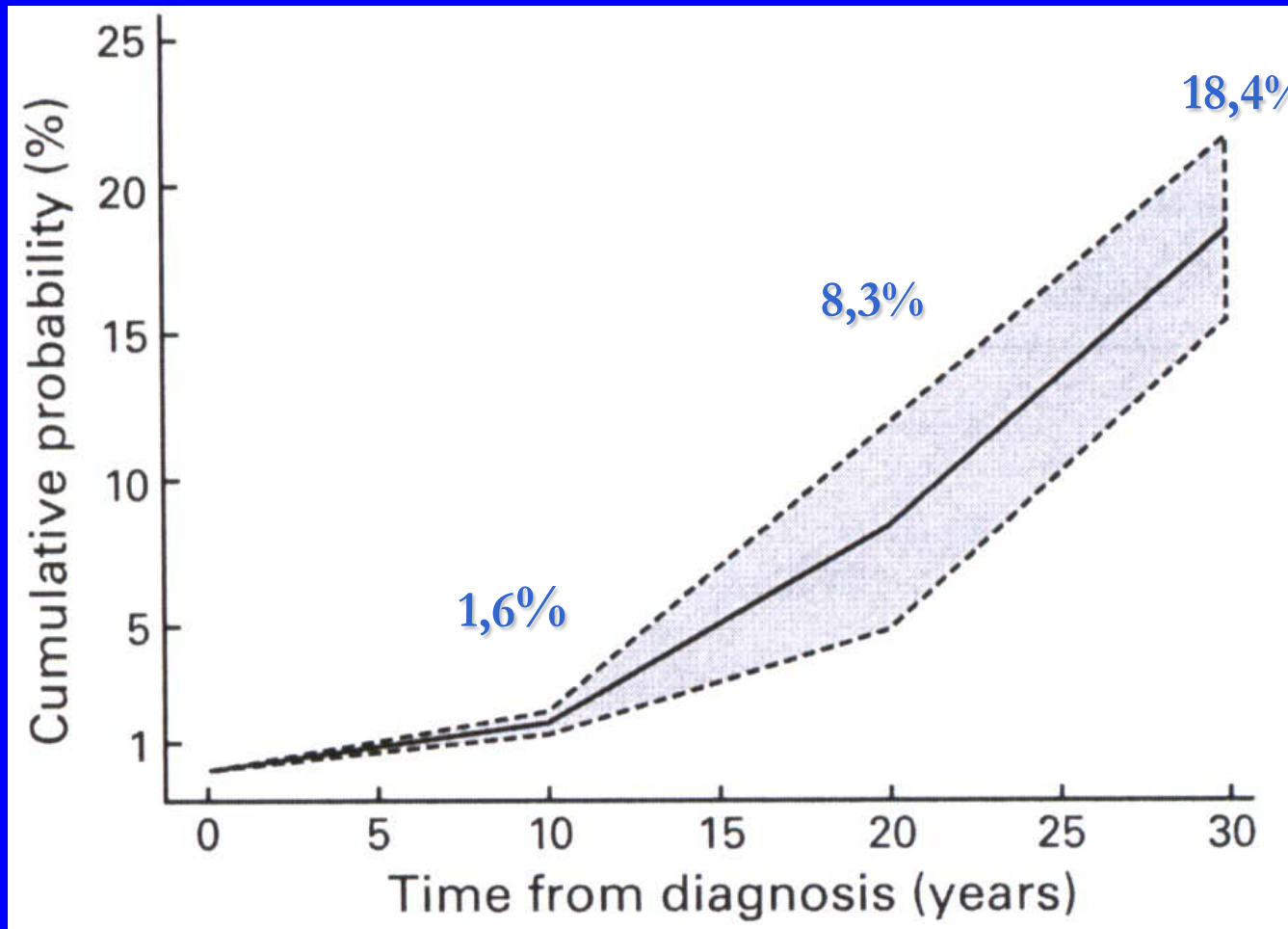


# Facteurs de risque de CCR

- Étendue de la maladie
- Histoire familiale de CCR
- Age jeune au diagnostic
- Ancienneté de la maladie
- Cholangite Sclérosante Primitive
- Inflammation
- Iléite de reflux (Backwash ileitis)

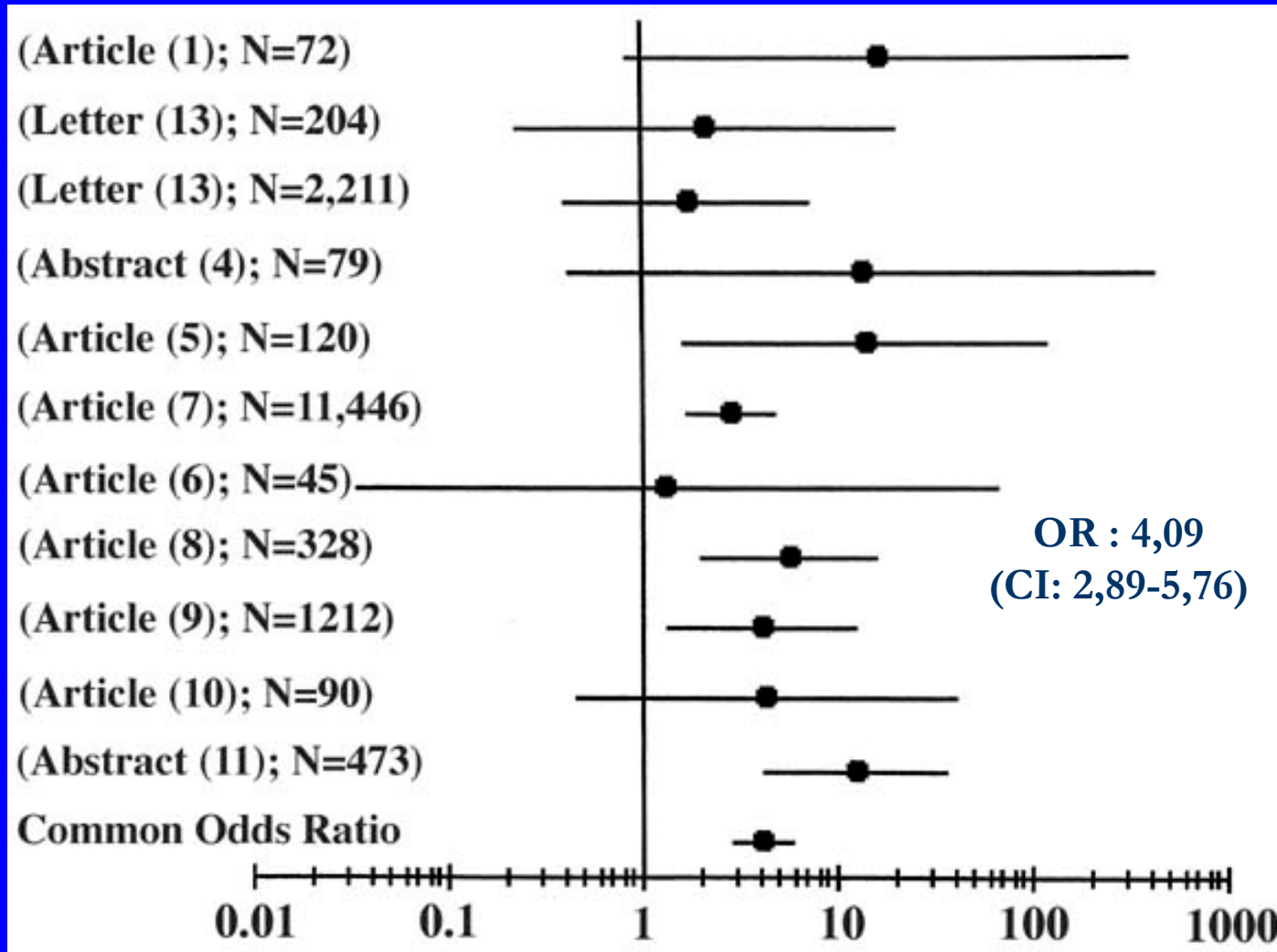


# Durée d'évolution



# Risque de CCR en cas d'association RCH/CSP

## *Meta analyse*



# Cholangite Sclérosante Primitive

## - Sur-risque

- **9%** à 10 ans, **31%** à 20 ans, **50%** à 25 ans

## -Après transplantation hépatique

- Incidence **1%** /personne/an Cause ?
- Fréquence des colites infra-cliniques ?

## -Dépistage **ANNUEL**

- Dès le Dg de CSP colo+biopsies étagées même si muqueuse macroscopiquement Nle
- Si MICI connue , au Dg de CSP

# Activité inflammatoire

## *Étude cas témoins*

### – Analyse Univariée :

pseudo polypes inflam.	:	OR : 2,14
zones rétrécies	:	OR : 4,22
colon raccourci	:	OR : 10,0
colon tubulé	:	OR : 2,03
segments très inflam.	:	OR : 3,38
aspect normal du colon	:	OR : 0,40

### – Analyse Multivariée :

pseudo-polypes inflam.	:	OR : 2,29
zones rétrécies	:	OR : 4,62
aspect normal du colon	:	OR : 0,38

# L'iléite de reflux (Backwash Ileitis) est associée au risque de CCR au cours de la RCH

- 590 patients consécutifs traités par proctocolectomie (11,2% de CCR)
- Association RCH/CCR analysée dans 3 sous-groupes

– Pancolites + backwash ileitis	n=107	29%*
– Pancolites	n=369	9%
- Colites gauches	n=114	2%

\*p<0,001

**OR 19,4 vs 9,6** pour le groupe 1

# Quels facteurs de risque ?

- Etude cas-témoins cohorte Copenhague et Olmsted :46 cas de CCR appariés sur 6 critères à 1-3 témoins
- CSP : OR:6,9-CI:1,2-40
- 1 année ou plus d'activité : OR:3,2-CI:1,2-8,6
- % activité MICI : OR:1,2-CI:1,2
- N transits du grêle :OR:1,3-CI:0,96-1,6

# Signification de la dysplasie

- 42 à 67 % des RCH ayant une dysplasie de haut grade (DHG) ont un cancer (1, 2)
- Valeur prédictive DBG pour le risque de DHG ou cancer : 16 à 29% (1)
- A 5 ans, 33 à 54 % des RCH ayant une DBG auront une DHG ou un cancer (2,3)
- Deux études discordantes : pas d'évolution de la DBG en DHG ou cancer à 10 ans par rapport à l'absence de DBG

(1) Bernstein CN, et al. *Lancet* 1994;343:71 (2) Connell WR, et al. *Gastroenterology* 1994;107:934 (3) Ulmann TA, et al. *Am J Gastroenterol* 2002;97:922

# Signification de la dysplasie

- Méta-analyse de 20 études publiées : 508 patients atteints de DBG + RCH (12 ans d'évolution)
- Risque de CCR ou DHG
- 4,3 coloscopies avec 18 biopsies en moyenne à chaque colo
- 73 progressions de DBG détectées (47 DHG, 18 CCR, 8 DALM)
- en cas de DBG, RR de **CCR X 9**, **DHG X 12** vs absence de DBG



# Consensus Européen (Berlin 2006)

- Une dysplasie doit être confirmée par une deuxième lecture par un anatomopathologiste indépendant
- Une dysplasie de haut grade en muqueuse plane ou un adénocarcinome sont une indication à la coloproctectomie
- En cas de dysplasie de bas grade en muqueuse plane , deux possibilités doivent être discutées avec le patient : coloproctectomie ou une nouvelle endoscopie de surveillance 3-6 mois plus tard  
Cette recommandation peut être changée en faveur de la coloproctectomie à la lumière des résultats d'une méta analyse sous presse.

# Méta-analyse : survenue de lymphomes sous 6-MP et azathioprine (AZA)

## Méthode

– Méta-analyse : 6/81 études

## – Résultats

– **11** lymphomes observés vs **2,63** attendus

– **RR 2,92** (95 %, IC 1,05-8,13)

– 4 354 malades traités pour un nouveau cas de lymphome /an

– Le risque proportionnel à l'âge du malade

– Le sur risque persiste après arrêt du traitement

– Tant que le RR est  $< 9$ , le bénéfice/risque est en faveur du traitement

# Lymphomes Associés à l' Infiximab : données post-marketing

Registre TREAT Août 2005

(N = 6,273 avec 15,000 Pt-années suivis)

	Incidence/100 Pt- années		Risque Relatif	95% CI
	Patients recevant Infiximab	Patients ne recevant pas Infiximab		
Tous Cancers	0.42	0.51	1.1	0.71-1.63
Lymphome	0.06	0.05	1.3	0.36-5.03

**Données cumulées infliximab/adalimumab :OR risque tous cancers : 3,3 (CI:1,2-9,1)**

# Alerte n°3 : lymphome hepatosplénique à cellule T- chez des patients traités par infliximab pour MC

6 cas de lymphome à cellule T hépatosplénique (HSTL), forme rare de lymphome non-Hodgkinien, ont été rapportés chez des sujets jeunes avec MC (12-31 ans, 5/6 homme); aucun cas avec RCH

➤ Ces 6 malades prenaient en même temps de l'AZA ou 6-MP, comme dans la majorité des 120 cas de HSTL rapportés dans la littérature

➤ L'absence de cas chez les sujets atteints de PR qui ne prennent habituellement pas d'AZA, fait suspecter un rôle des thiopurines, mais n'innocente pas l'infliximab pour autant

# COHORTE CESAME

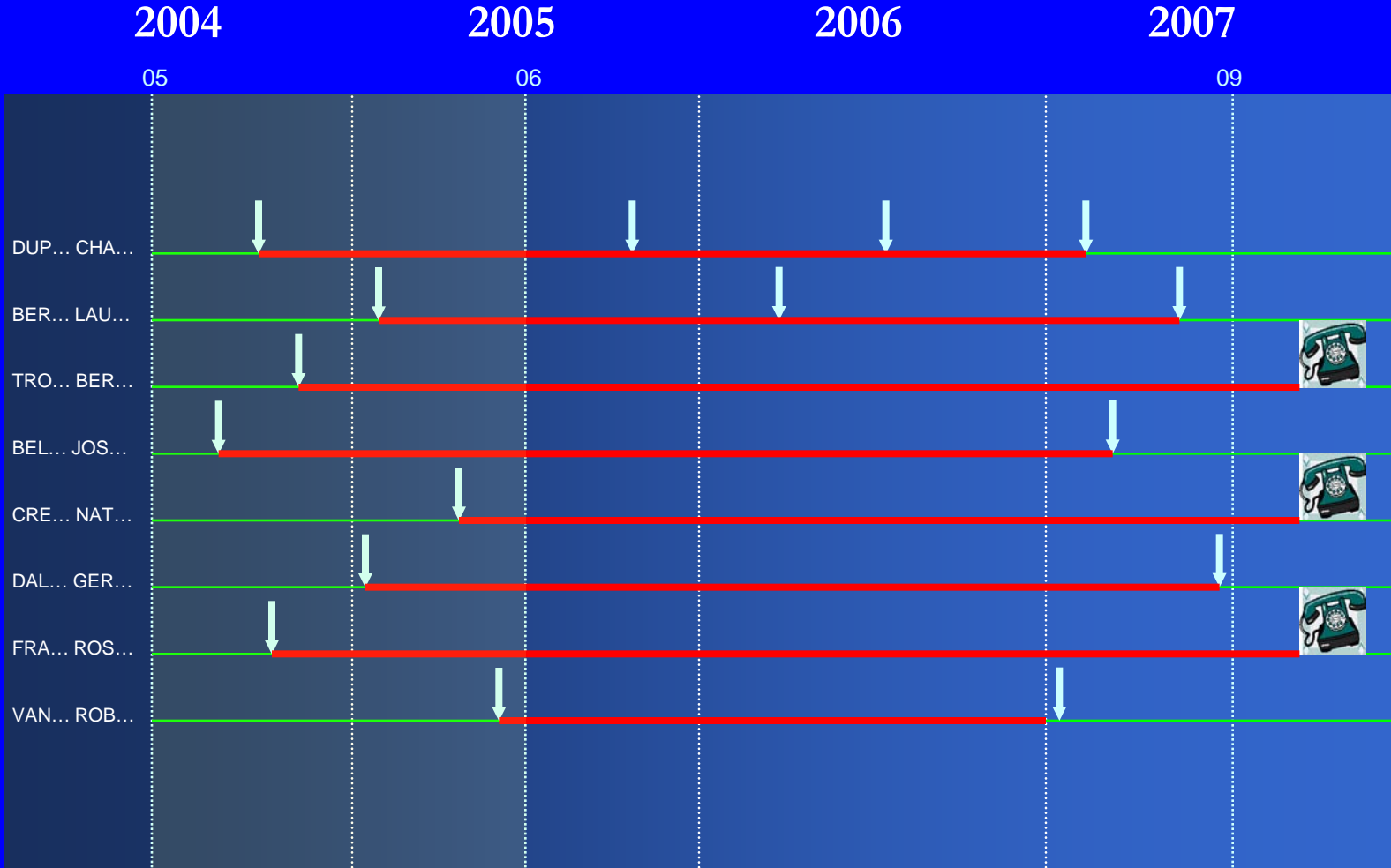
2007 est l'année clé !

CONTACTEZ

SIGNALEZ

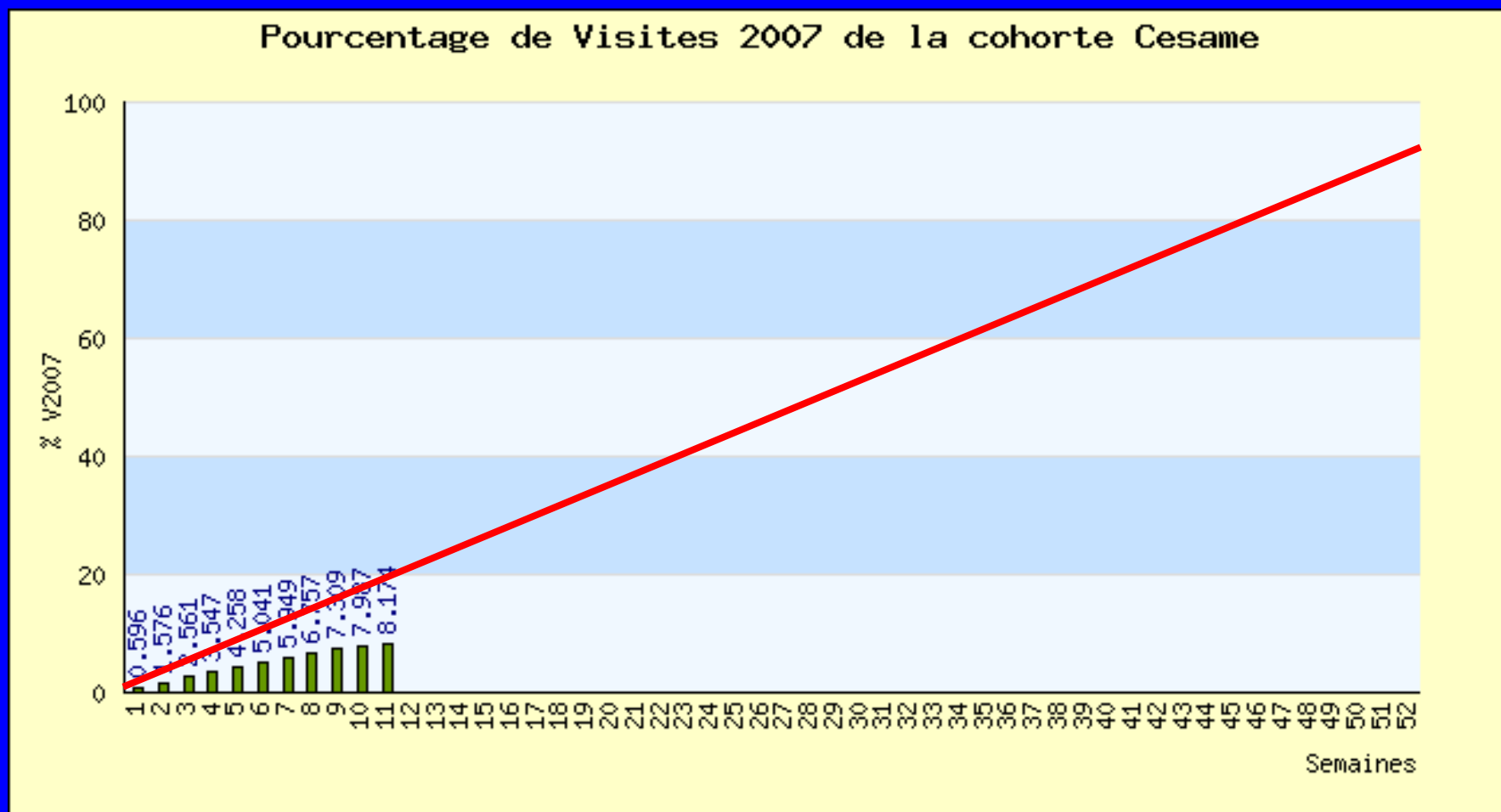
RECONTACTEZ

# COHORTE CESAME : Dernier trimestre 2007



— Années-patients

# COHORTE CESAME : % visites 2007

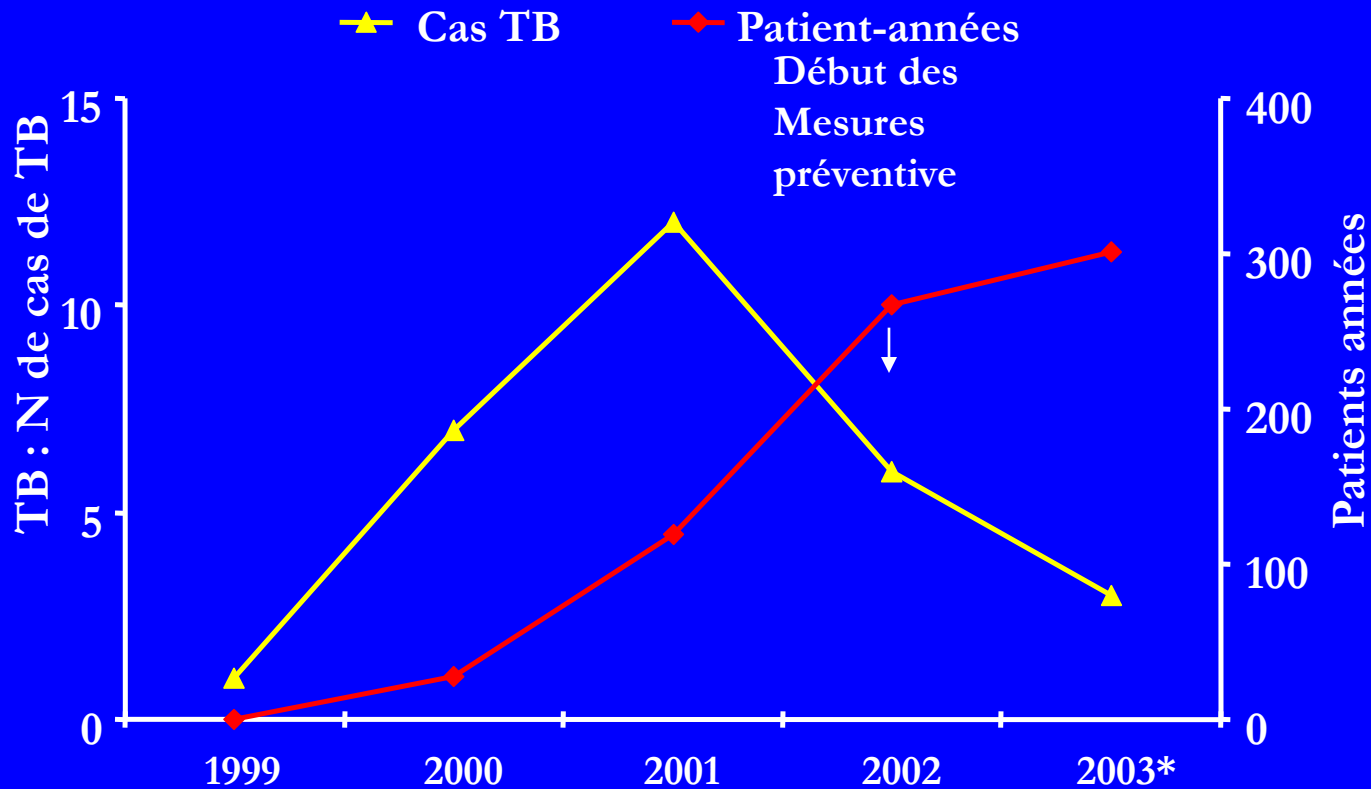


*Connaître les nouveautés épidémiologiques dans le domaine des cancers et des infections liées aux MICI ou à leurs traitements*

*Savoir lesquelles ont ou auront un impact sur les modalités de la prise en charge*



# Evolution des cas de TB associés à l'Infliximab



*\*6 premiers mois.*

*BIOBADASER, 6 Juin 2003.*

# Meta-analyse: Risque d'Infection sévère dans la PR

- Revue systematique de 9 essais cliniques:  
3,493 patients avec PR traités par adalimumab ou infliximab comparés à 1,512 témoins placebo  
**Infection sévère : OR cumulé = 2,0 (95% CI: 1,3-3,1)**
- Avec les anti-TNF risque d'infections sérieuses :
  - 4% infliximab
  - 3,6% adalimumab
  - 2,8% certolizumab

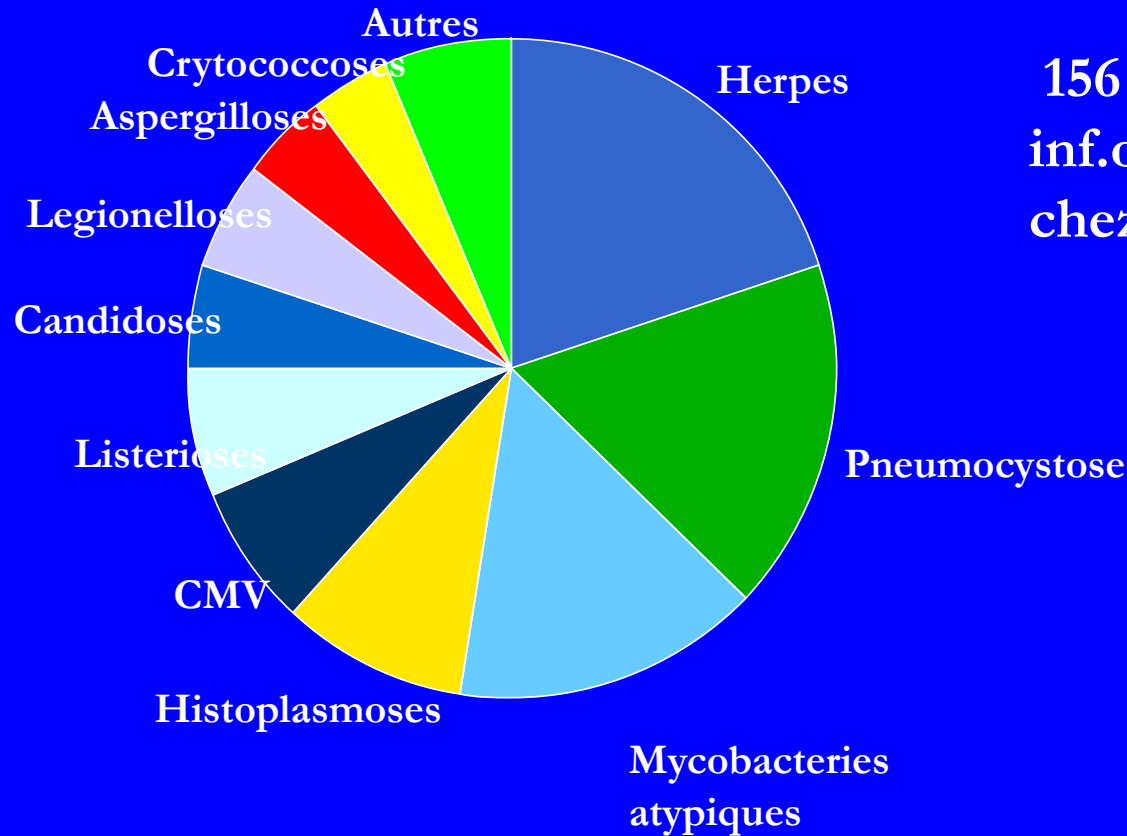
# Infections sévères et Infliximab dans les essais cliniques

	Placebo	Infliximab
Patients traités	486	2427
Suivi moyen ( semaines)	47.4	53.1
Patients avec >1 infection(s)	48.8%	58.5%
Sérieuses (%):	3.9%	5.9%*
Pneumonie	0.2%	1.2%
Abces	0.2%	1.0%
Cellulites	0.4%	0.5%
Sepsis	0.4%	0.5%
Herpes zoster	0.0%	0.2%
Tuberculose	0.0%	0.2%

\* Environ 4% dans les essais cliniques  
(ACCENT I & II)

# Infections Opportunistes et Rémicade

*PSUR 12 : Intervalle (6 mois): 24 /02/ 05 – 23 08/05*



156 cas  
inf.opportunistes  
chez 311,820 pts exposés

# Infections Opportunistes et anti-TNF

## Rôle des Tt associés ?

*Etude cas-temoins de 100 Patients (1998-2003)*

	Odds Ratio (95% CI)		P value
<b>Tout Tt (5-ASA, AZA/6MP, Steroïdes, MTX, Infliximab)</b>	<b>3,50</b>	<b>(1,98-6,08)</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>5-ASA</b>	<b>0,98</b>	<b>(0,61-1,56)</b>	<b>0,94</b>
<b>Corticosteroïdes</b>	<b>3,35</b>	<b>(1,82-6,16)</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>AZA/6MP</b>	<b>3,07</b>	<b>(1,72-5,48)</b>	<b>0,0001</b>
<b>MTX</b>	<b>4,00</b>	<b>(0,36-4,11)</b>	<b>0,26</b>
<b>Infliximab</b>	<b>4,43</b>	<b>(1,15-17,09)</b>	<b>0,03</b>
<b>Un Tt</b>	<b>2,65</b>	<b>(1,45-4,82)</b>	<b>0,0014</b>
<b>Deux Tt</b>	<b>9,66</b>	<b>(3,31–28,19)</b>	<b>&lt;0,0001</b>

# Les points à retenir - 1

- Le risque de CCR au cours des MICI est bien établi et probablement le même pour la RCH et la MC colique
- Facteurs de risque :
  - bien établis : ancienneté de la maladie , extension au delà de l'angle gauche , CCR familial
  - « nouveaux » : inflammation endoscopique , histologique et clinique ( % d'activité )
  - association MICI+CSP : haut risque de CCR même après TH ; surveillance annuelle

# Les points à retenir -2

- Le RR de K du grêle est augmenté dans la MC ; sténoses anciennes facteur de risque.
- Au cours des Tt par anti-TNF :
  - le risque d'infection sévère est de 3-4% , non différent entre infliximab , adalimumab et certolizumab.
  - le risque infectieux est plus élevé en cas de Tt associé (corticoides , immunosuppresseurs).
  - le respect des mesures préventives réduit le risque de TB
  - le risque de complications malignes et en particulier de lymphome chez les patients sous azathioprine /6-MP, ne peut pas être exclu .



FMC  
HGE