

Histoire naturelle de la maladie de Crohn

Laurent Peyrin-Biroulet

CHU de Nancy



FMC-HGE JFHOD 2011



Conflits d'intérêt

- **Merck, Abbott**
- **Norgine, Ferring**

Objectifs pédagogiques

- **Connaître l'évolution clinique des lésions et l'incidence des complications à long terme au cours de la maladie de Crohn,**
- **Connaître les principaux facteurs prédictifs d'une évolution sévère de la maladie, notamment des risques de chirurgie délabrante,**
- **Connaître l'impact des biothérapies et de l'usage précoce des immunosuppresseurs sur l'histoire naturelle de la maladie de Crohn.**

The Natural History of Adult Crohn's Disease in Population-Based Cohorts

Laurent Peyrin-Biroulet, MD, PhD¹, Edward V. Loftus Jr, MD¹, Jean-Frederic Colombel, MD² and William J. Sandborn, MD¹

Long-term Complications, Extraintestinal Manifestations, and Mortality in Adult Crohn's Disease in Population-Based Cohorts

Laurent Peyrin-Biroulet, MD, PhD, Edward V. Loftus Jr, MD,* Jean-Frederic Colombel, MD,[†] and William J. Sandborn, MD**

PLAN

- Atteinte luminale
- Complications intestinales
- Atteinte ano-périnéale
- Activité de la maladie et taux de rechutes
- Hospitalisations
- Chirurgie
- Récidive post-opératoire
- Complications post-opératoires
- Facteurs prédictifs d'une évolution sévère
- Complications extra-intestinales
- Néoplasies intestinales et extra-intestinales
- Mortalité
- Impact des traitements

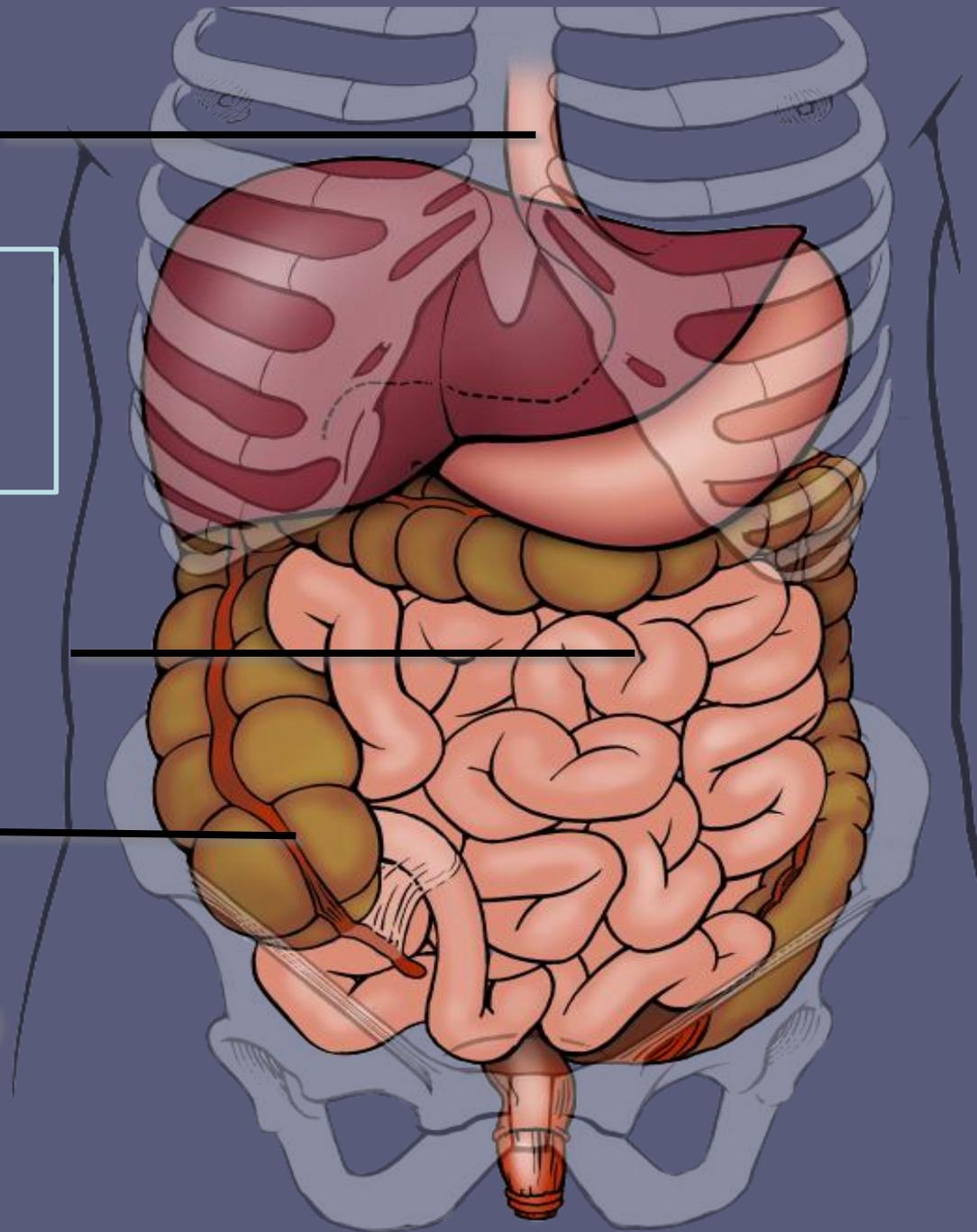
Tube digestif haut (< 5 %)

**Atteinte luminale:
Stable au cours du temps**

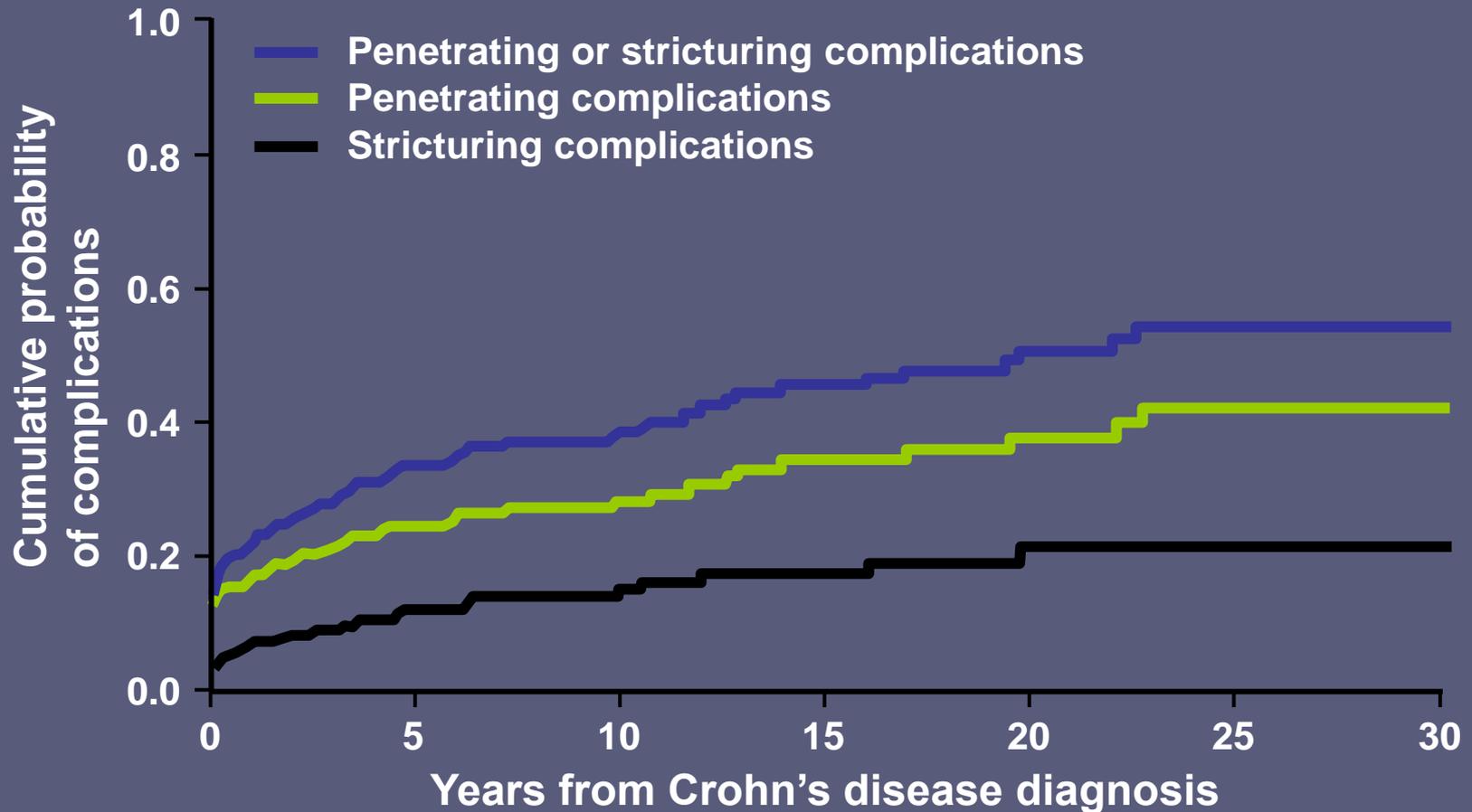
Intestin grêle (30%)

Colon (40%)

Intestin grêle et côlon (30%)



Complications intestinales



American population-based cohort of individuals diagnosed with Crohn's disease 1970–2004 (n=306); evaluated for initial phenotype and cumulative probability of complications estimated using Kaplan-Meier

Thia KT, et al. *Gastroenterol* 2010;139:1147–55

Complications intestinales

Inflammation

Au diagnostic A 10 ans

80 %



50 %

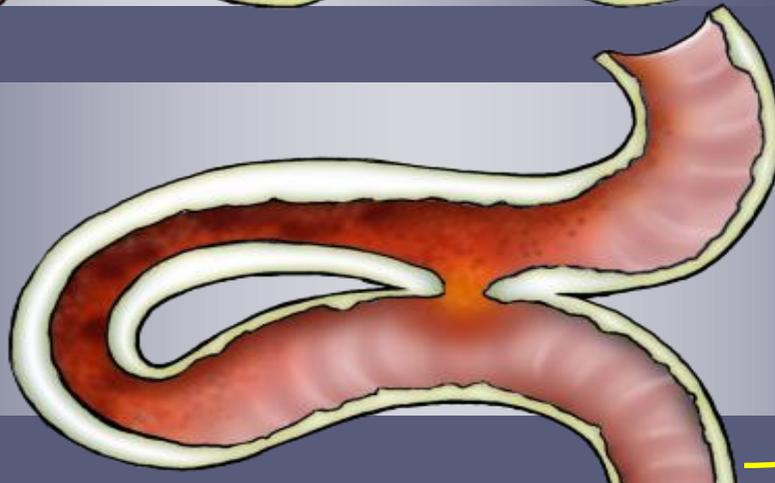
Sténoses

20 %



50 %

**Fistules/
abcès**



Atteinte ano-périnéale: fistules

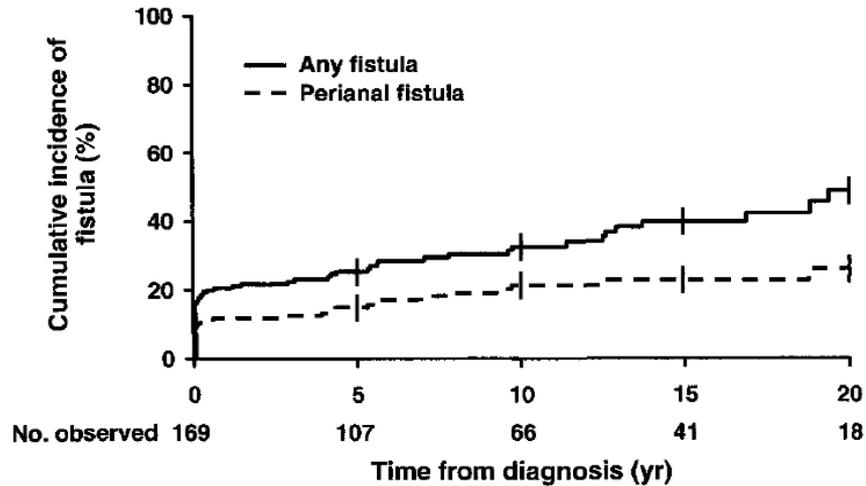


Figure 1. Cumulative incidence of overall fistulas (*solid line*) and perianal fistulas (*dashed line*) among 176 Olmsted County, Minnesota residents diagnosed with Crohn's disease from 1970 to 1993.

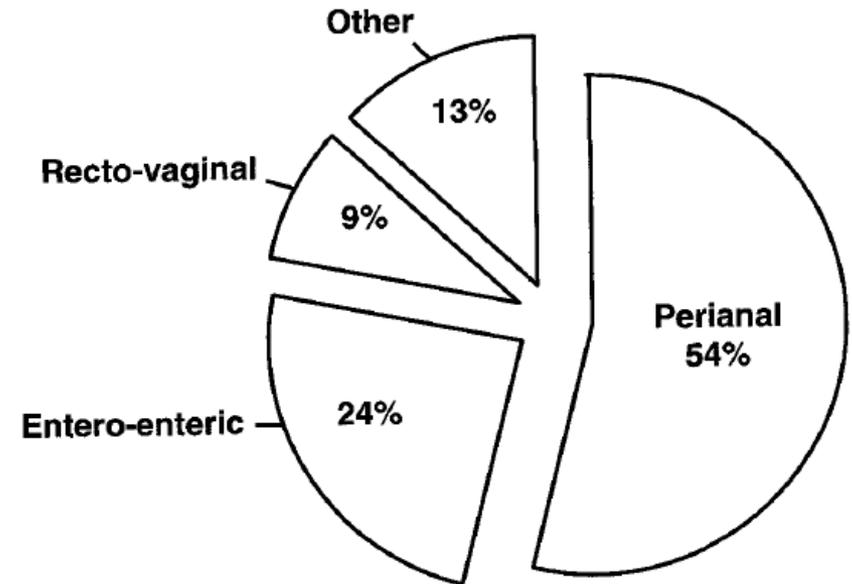
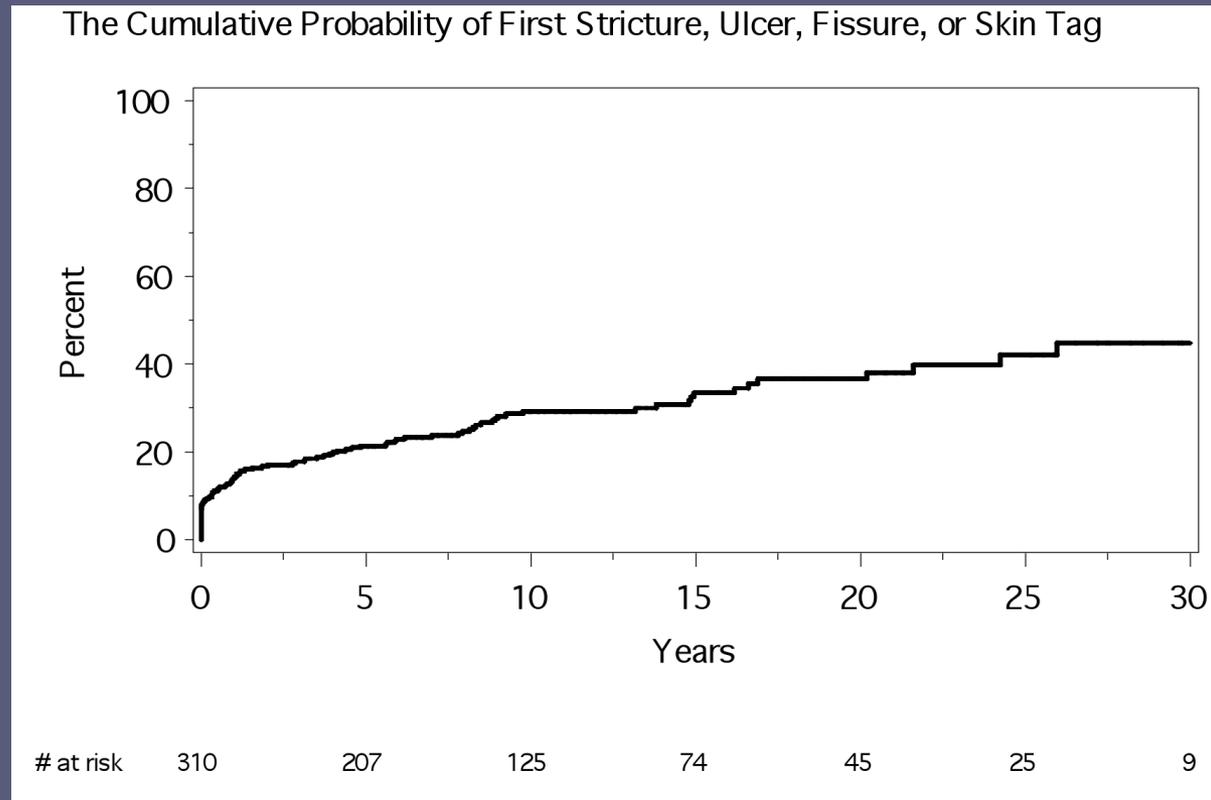


Figure 3. Percentage of fistulas by type (perianal, enteroenteric, rectovaginal, and other).

Atteinte ano-périnéale: sténoses, ulcères, fissures, marisques (Comté d'Olmsted, 1970-2004, n=310)



Activité de la maladie et taux de rechutes

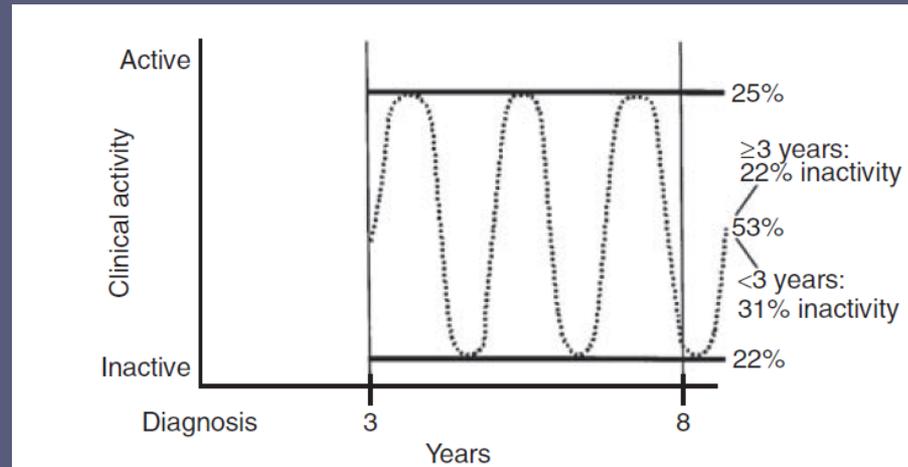


Figure 1. Graphical presentation of the prevalence figures of 5-year activity courses for 171 Crohn's disease patients from Copenhagen County, 3 to 7 years after diagnosis (reprinted with permission from Munkholm *et al.* (30)).

Variable	Results ^a	Comment
Disease activity and relapse	Continuously active course (1%); prolonged remission (10%)	Results difficult to interpret owing to the heterogeneity in the definition of disease activity and relapse

Hospitalisations

Taux annuel: 20 %

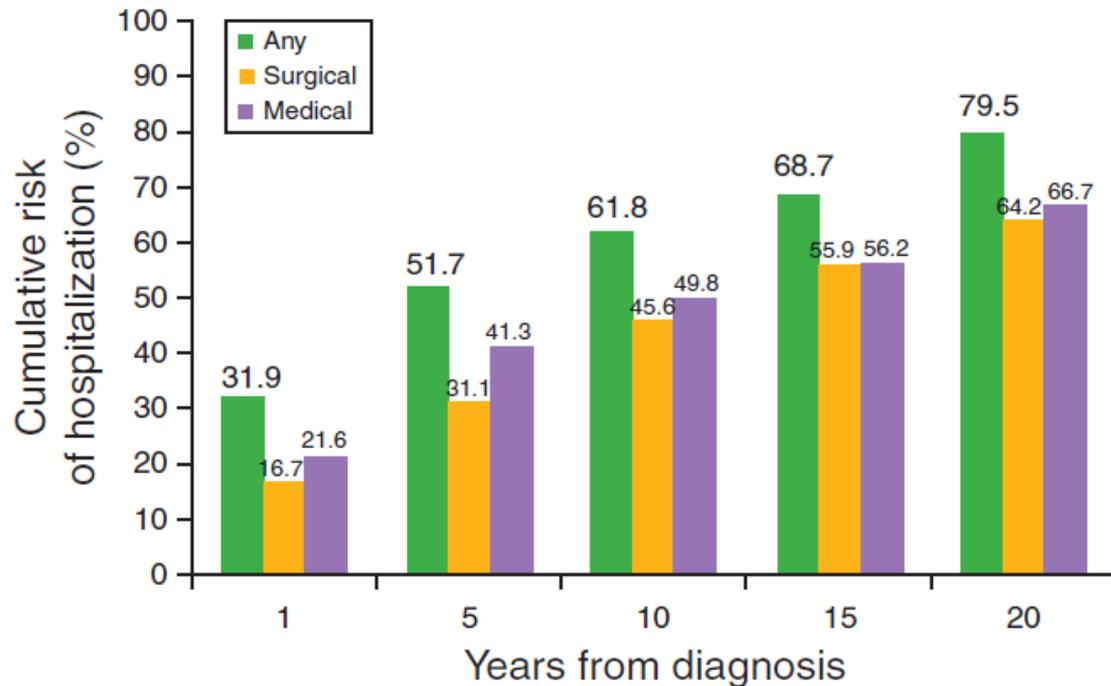
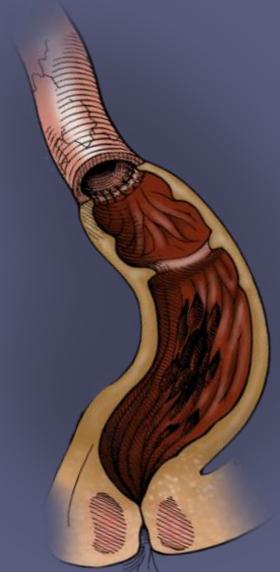
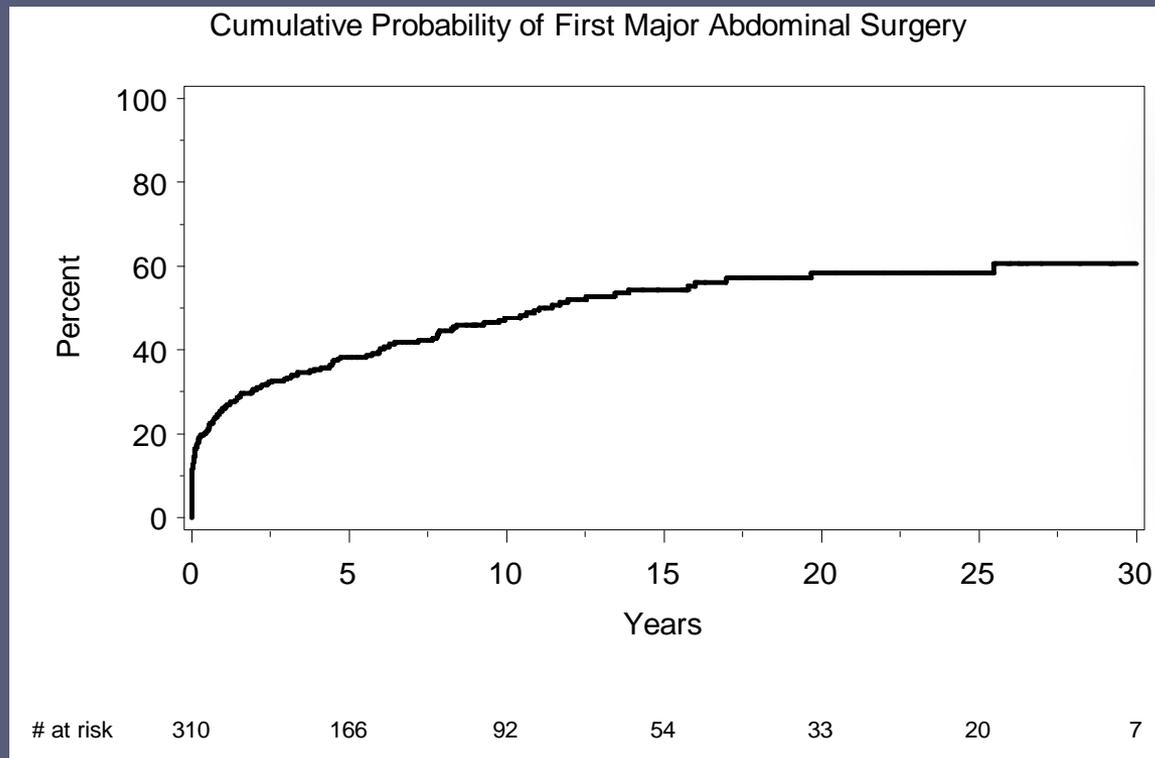


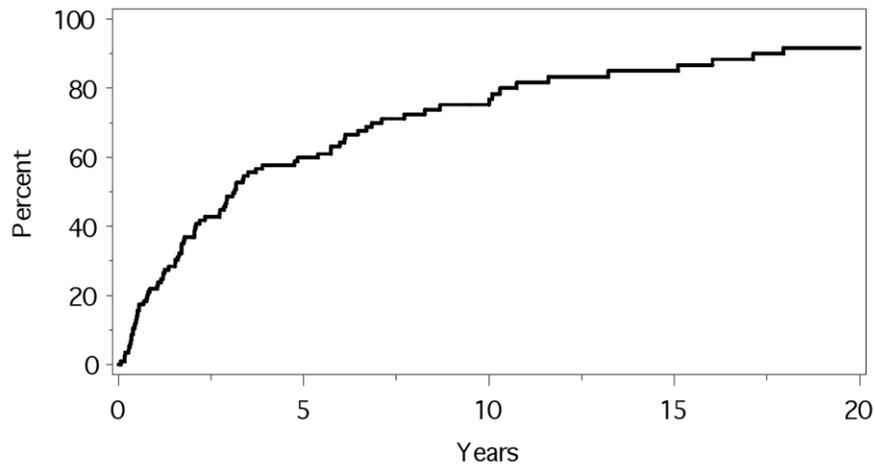
Figure 3. Cumulative risk of hospitalization by duration of Crohn's disease in Olmsted County, MN, in the pre-biological era: 211 residents diagnosed with Crohn's disease between January 1970 and June 1997 and followed until June 1997 (adapted from Ingle *et al.* (37)).

Chirurgie abdominale majeure (Comté d'Olmsted, 1970-2004, n=310)



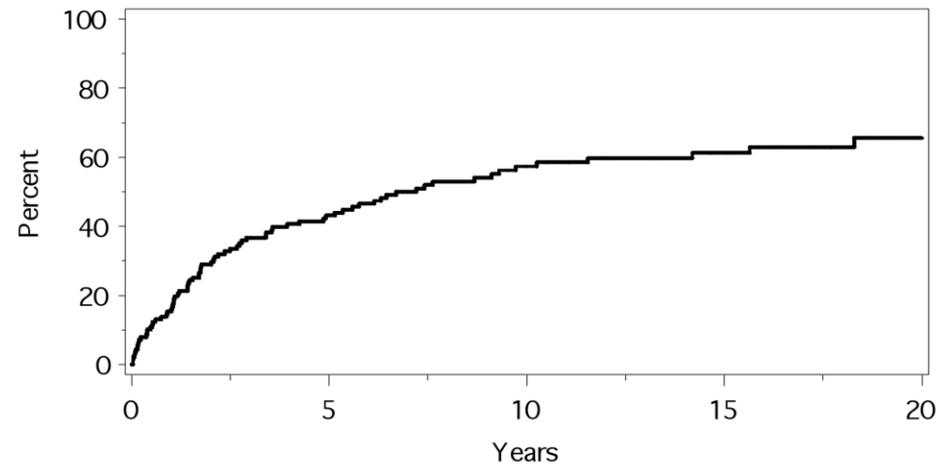
Récidive post-opératoire (Comté d'Olmsted, 1970-2004, n=310)

The Cumulative Probability of Radiologic or Endoscopic Small Bowel Recurrence



at risk 118 36 16 9 5

The Cumulative Probability of Clinical Recurrence



at risk 140 68 37 24 10

Complications post-opératoires (Comté d'Olmsted, 1970-2004, n=152)

Mortalité: 0,7 %

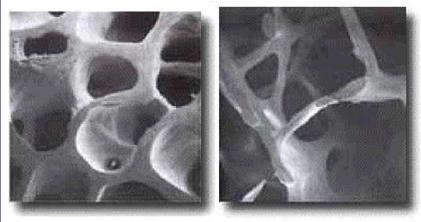
Type of complication (n=80, 37,5%)	Complication	Number
Infectious (n=28)	Abscess	5
	Fever	4
	Pneumonia	4
	Urinary tract infection	3
	Wound infection	3
	Anastomotic leak	3
	Peritonitis	2
	Others	4
Non-infectious (n=52)	Ileus	16
	Pain	10
	Bloody stools	5
	Delayed healing	4
	Voiding difficulties	3
	Drug complication	2
	Obstruction	2
	Others	10

Type of complication (n=55, 23,7 %)	Complication	Number
Infectious (n=20)	Wound infection	7
	Fistula	4
	Leak	3
	Intra-abdominal abscess	2
	<i>C. difficile</i>	1
	Vaginal candidosis	1
	Peritonitis	1
	Pyelonephritis	1
	Non-infectious (n=35)	Hernia
Obstruction		11
Delayed healing		6
Pain		4
Ileal pouch dysfunction		1
Stoma ulcers		1

Facteurs prédictifs d'une évolution sévère

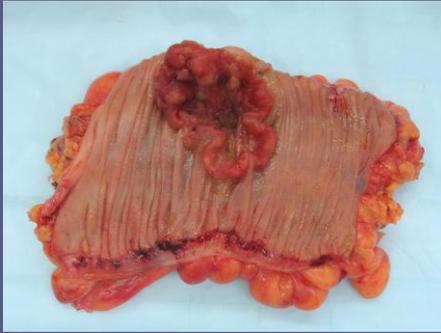
	Association: oui (+) ou non (-)
Crières cliniques (âge < 40 ans au diagnostic, atteinte ano-périnéale, recours à la corticothérapie dès la première poussée)	+
Protéine C-réactive	+
Cicatrisation muqueuse endoscopique	+/-

Complications extra-intestinales



	Risque
Densité minérale osseuse	Pas d'ostéopénie
Risque de fractures	Augmentation d'incidence de 30-40 % par rapport à la population générale
Thromboses artérielles	Pas d'augmentation du risque
Thromboses veineuses	Augmentation de 3-3,5 fois par rapport à la population générale
Manifestations extra-intestinales	Augmentation du risque de: cholangite sclérosante primitive, spondylarthrite ankylosante, uvéite, pyoderma gangrenosum, érythème noueux
Maladies extra-intestinales	Augmentation du risque de: asthme, bronchite, psoriasis, péricardite, polyarthrite rhumatoïde, sclérose en plaques

Néoplasies intestinales et extra-intestinales



Mortalité

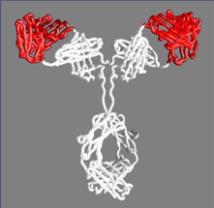
	Risque
Dysplasie colorectale	Incidence de 0,5 % à 10-25 ans
Cancer colorectal	Risque relatif: 1,4-2,1
Cancer de l'intestin grêle	Risque relatif: 21,1-40,6
Lymphome et autres cancers extra-digestifs	Risque de lymphome globalement similaire à celui de la population générale; augmentation du risque des cancers suivants: tractus digestif supérieur (ratio standardisé d'incidence (SIR): 2,9), bronchique (SIR: 1,8), vessie (SIR: 2,0), et peau (SIR: 2,4)
Mortalité	Légère augmentation de la mortalité (ratio standardisé: 1,4)

Impact des traitements sur le recours à la chirurgie

- Patients who are treated with thiopurine within the first year of diagnosis were half as likely to undergo surgery

Ramadas *et al. Gut* 2010

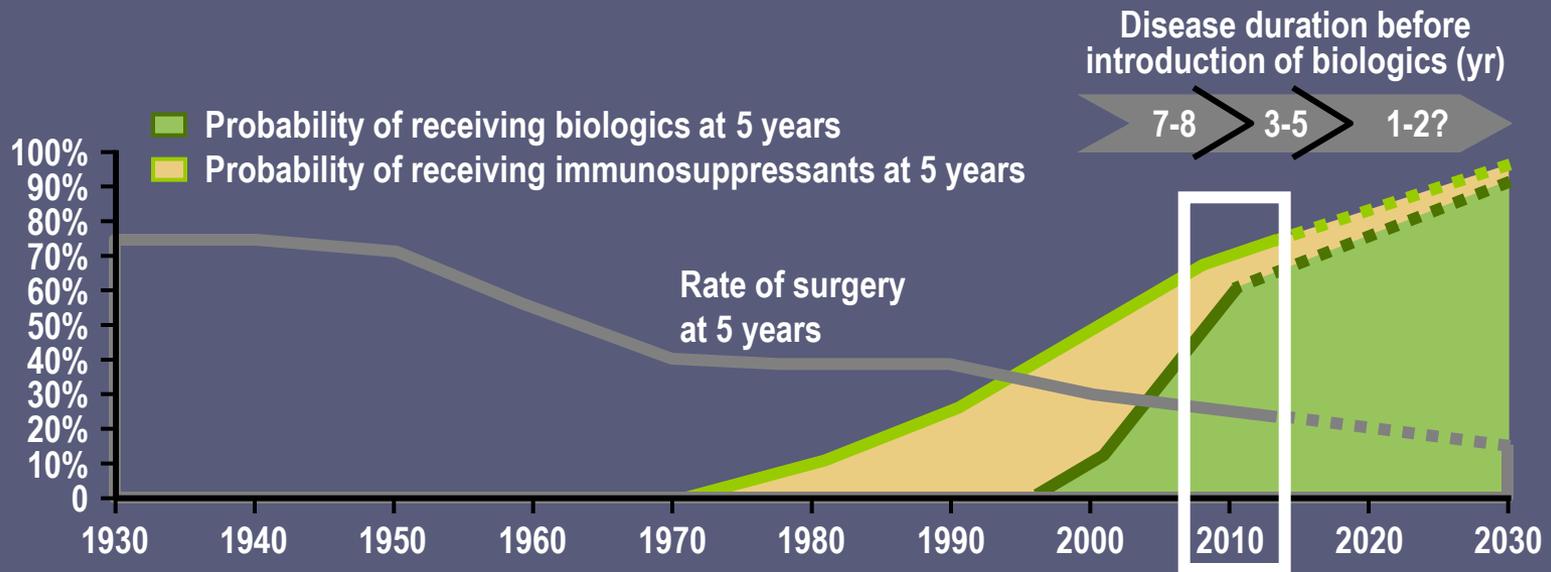
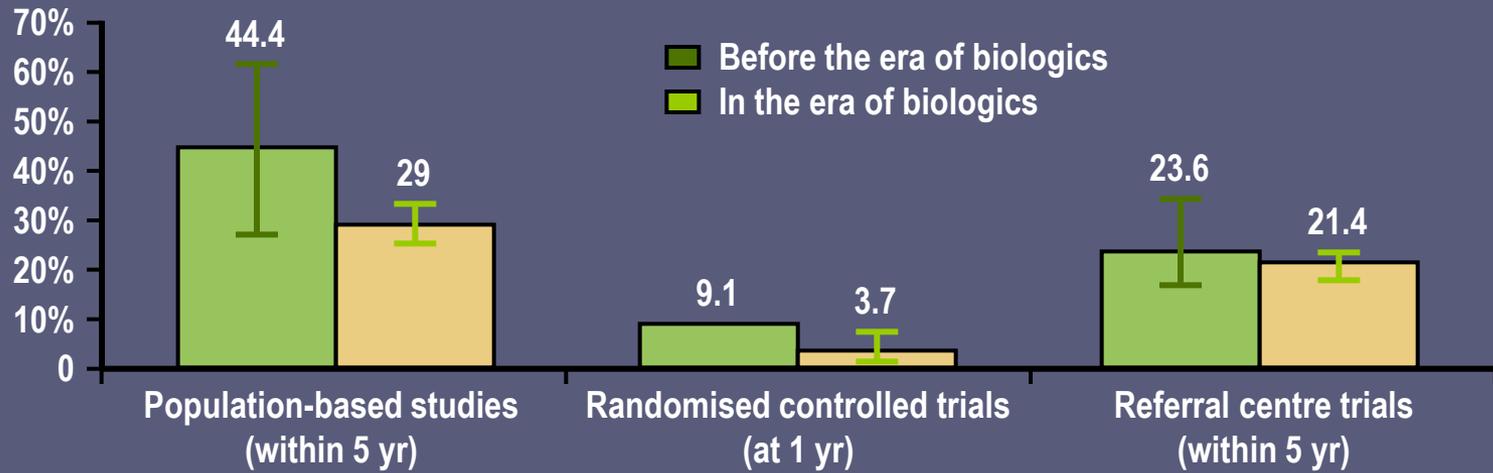
- Expérience au CHU de Nancy:



Covariates	HR*	95% CI of HR	p value
Anti-TNF treatment duration ≤475 days (~16 months)	3.86	1.77 to 8.45	0.0008
Azathioprine treatment duration ≤45 days (~1.5 months)	2.00	1.20 to 3.34	0.008

Peyrin-Biroulet *et al. Gut* 2011

Evolution du recours à la chirurgie depuis les années 1930...

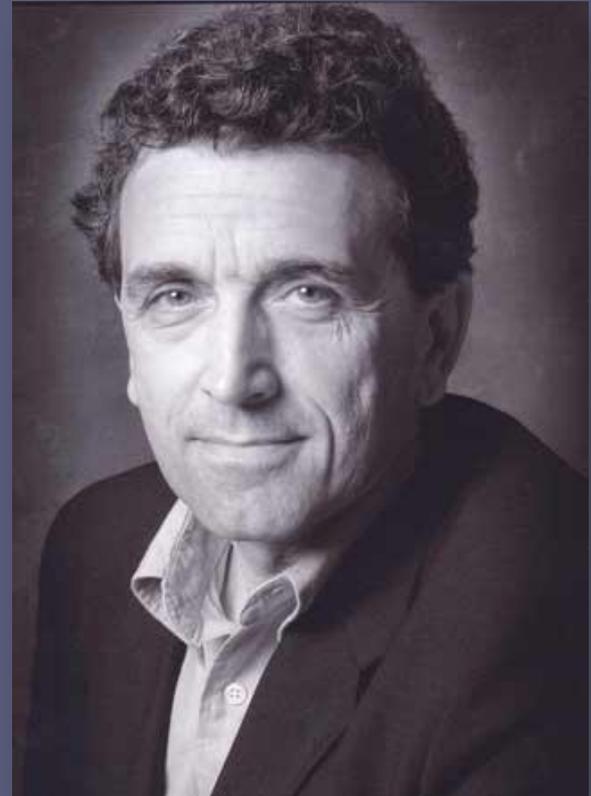


Points forts

- **A long terme, un patient sur deux aura une complication de la maladie de Crohn à type de sténose, fistule et/ou abcès.**
- **1 % des patients aura une maladie en permanence active, 10 % des patients seront en rémission prolongée spontanée (en l'absence de traitement médical d'entretien) et près de 90% des patients auront une évolution faite d'alternance de poussées et de rémission.**
- **Un patient sur deux sera hospitalisé pour une complication et un patient sur deux sera opéré pour sa maladie de Crohn après 10 ans d'évolution.**
- **Un âge inférieur à 40 ans au diagnostic, la nécessité de recourir à une corticothérapie pour traiter la première poussée, une atteinte ano-périnéale, et un taux élevé de protéine C-réactive au diagnostic sont des facteurs pronostiques d'une évolution péjorative.**
- **La mortalité est légèrement augmentée au cours de la maladie de Crohn.**



Burril B. Crohn (1884-1983)



Marc Lémann (1956-2010)