

**JFHOD** 21-24 MARS  
PARIS  
2013



# La récurrence postopératoire de la maladie de Crohn : prévention, diagnostic et traitement

Guillaume Savoye CHU de Rouen

# CONFLITS D'INTÉRÊT

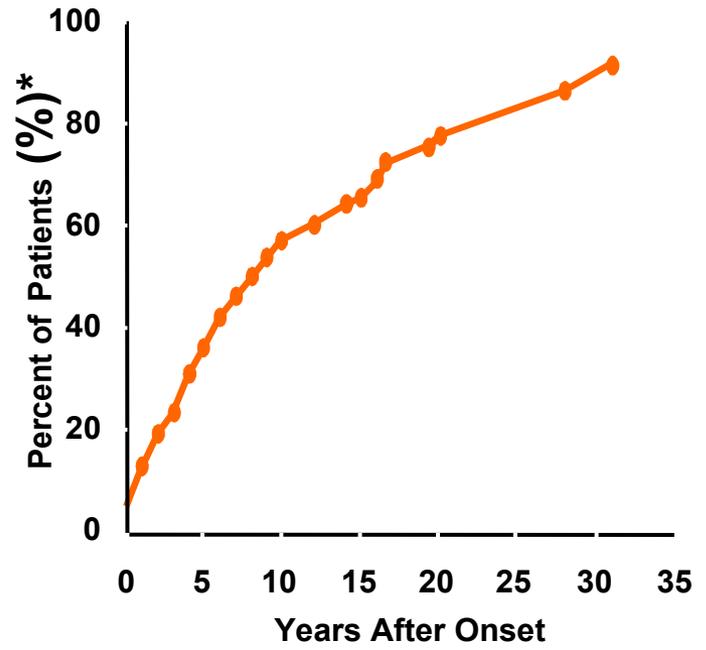
Guillaume Savoye,

Laboratoires ABBVIE, MSD, Ferring France, HAC Pharma, Vifor

# Objectifs pédagogiques

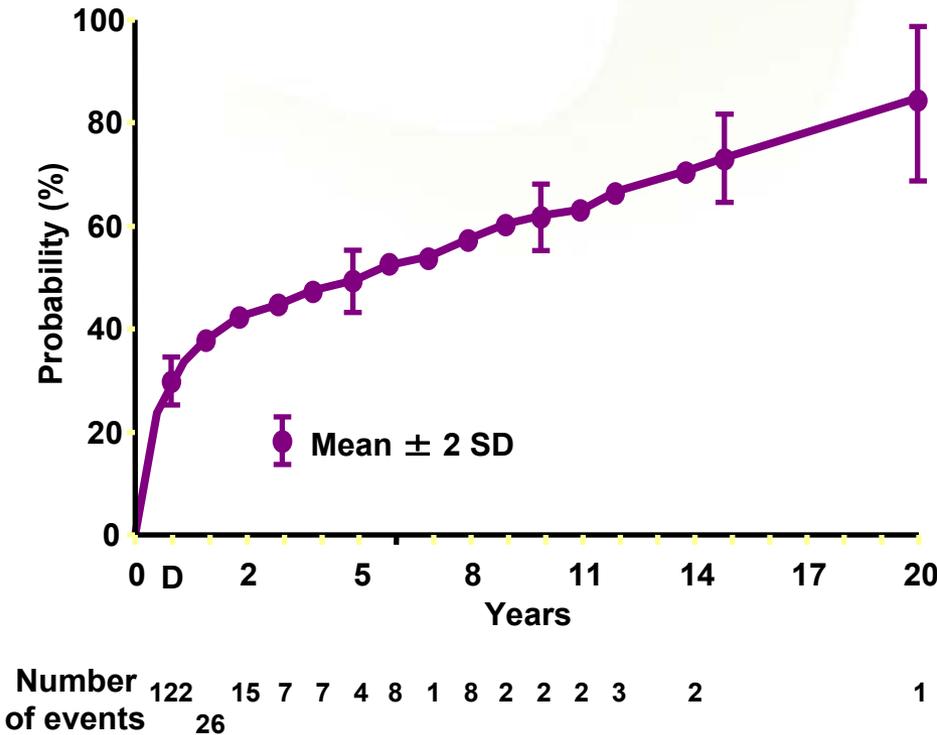
- Décrire l'histoire naturelle de la récurrence postopératoire
- Quels outils utiliser pour la reconnaître en pratique clinique ?
- Avantages et limites du score endoscopique de Rutgeerts
- Quel traitement préventif de la récurrence postopératoire ?
- Quel traitement curatif de la récurrence postopératoire ?

# Être opéré pour maladie de Crohn: c'est presque la norme...



\*Kaplan-Meier analysis

Mekhjian HS et al. *Gastroenterology*. 1979;77:907-913.



Munkholm P et al. *Gastroenterology*. 1993;105:1716-1723.

# Probabilité de chirurgie au cours de la maladie de Crohn

Années après le diagnostic	Patients (%)			
	1 Chir	2 Chir	≥ 3 Chir	Pas de Chir
5	37	7	5	51
10	39	11	12	39
15	34	14	22	30

## Histoire naturelle de la récurrence post-opératoire

C'est « LE » modèle physiopathologique:

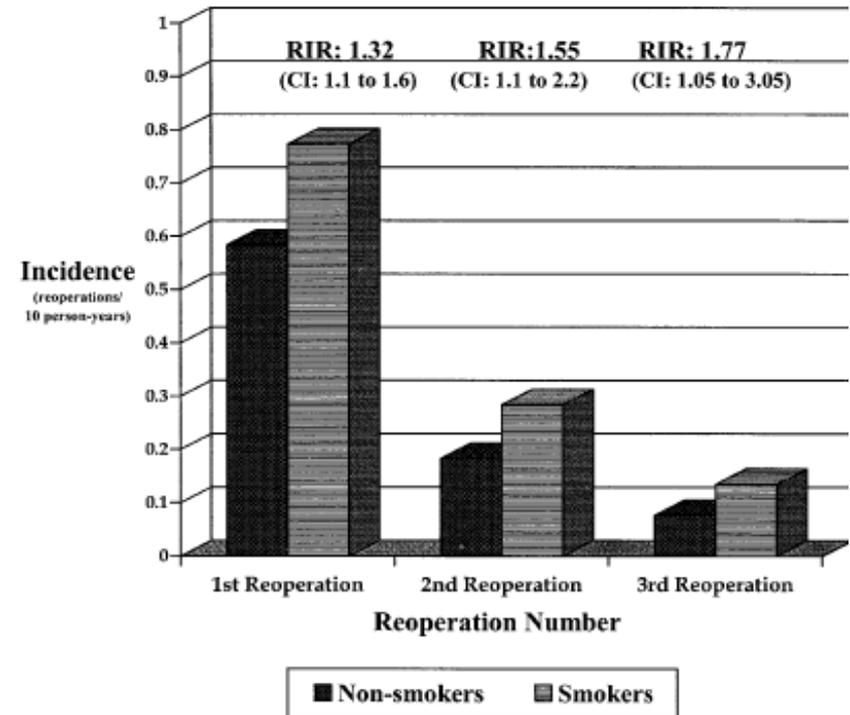
Lésions--- symptômes--- complication--- chirurgie



Rôle majeur du flux fécal et du microbiote +++

# Histoire naturelle de la récurrence post-opératoire

- Facteurs associés avec la récurrence
  - Tabagisme actif
  - Phénotype pénétrant
  - Atteinte périnéale



W.R. Ryan et al. / *The American Journal of Surgery* 187 (2004) 219–225

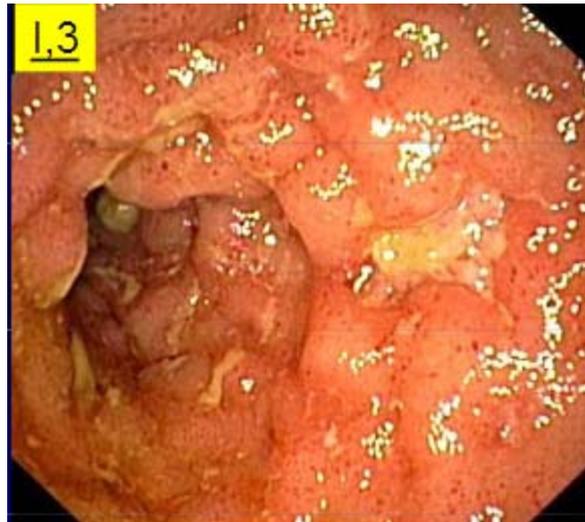
- Résection antérieure et/ou résection étendue

## Quels outils utiliser pour la reconnaître en pratique clinique ?

Lésions--- symptômes--- complication--- chirurgie



# Le score endoscopique de Rutgeerts

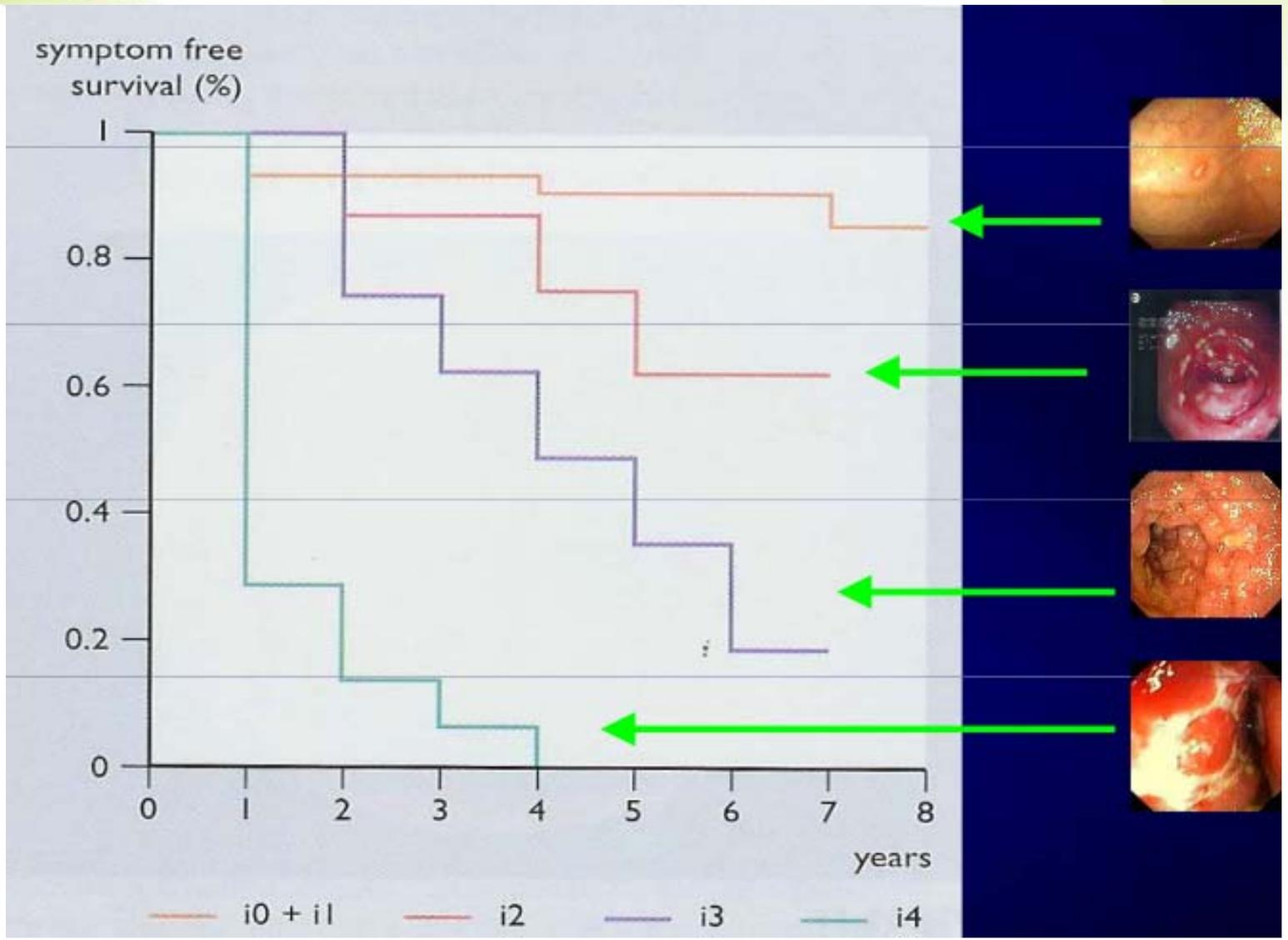


i0	Absence de lésion
i1	Ulcérations iléales aphtoïdes peu nombreuses ( $\leq 5$ )
i2	Ulcérations aphtoïdes multiples ( $> 5$ ) avec muqueuse intercalaire normale ou zones isolées de lésions plus larges ou lésions confinées à l'anastomose (sur moins d'1 cm de long)
i3	Iléite aphtoïde diffuse avec muqueuse intercalaire inflammatoire
i4	Iléite diffuse avec ulcérations plus larges, nodules et/ou sténose

- **Après résection iléo-colique curative:**
  - Récidive endoscopique = 70% à 1 an
  - Iléon terminal/anastomose iléo-colique

**Prérequis: savoir compter jusqu'à 5!**

Rutgeerts P, et al. Gastroenterology. 1990;99:956-963



Rutgeerts P, et al. Gastroenterology. 1990;99:956-963

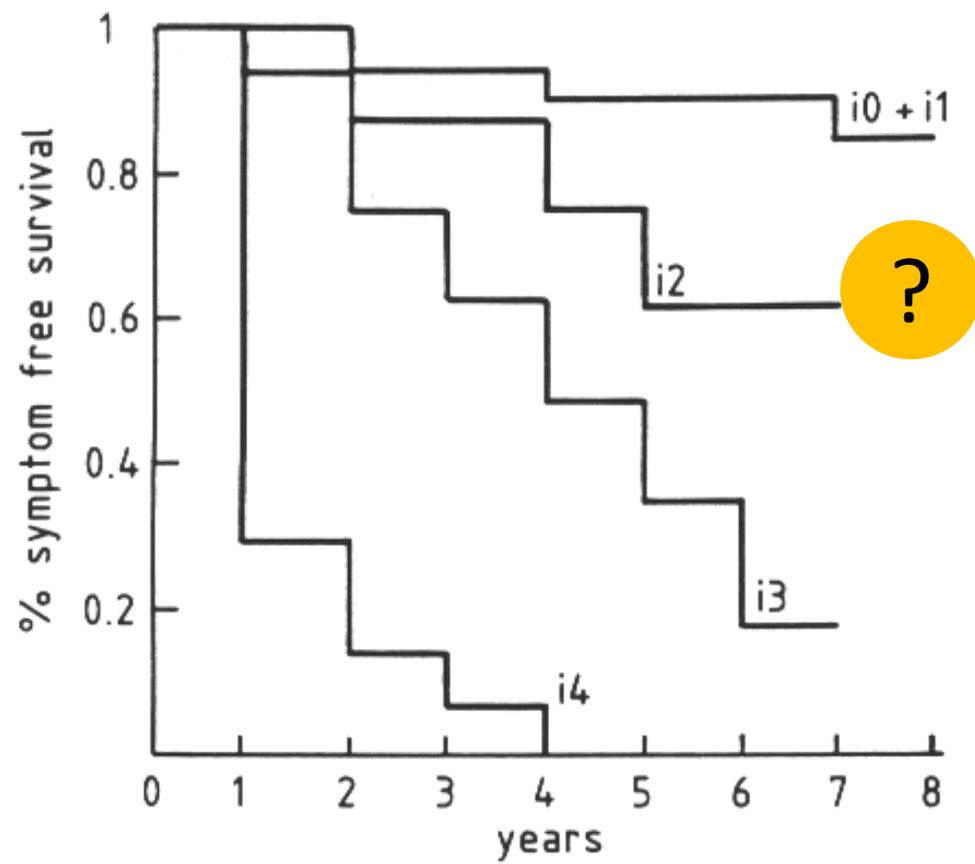
# Prédire l'avenir à l'aide du score endoscopique

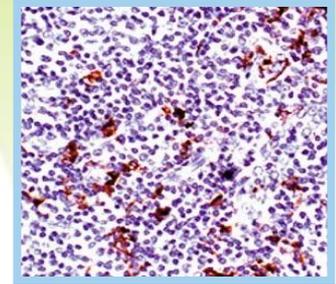
Le « problème » des i2

- peu reproductible
- 2 profils évolutifs différents

Les sténoses infranchissables non ulcérées

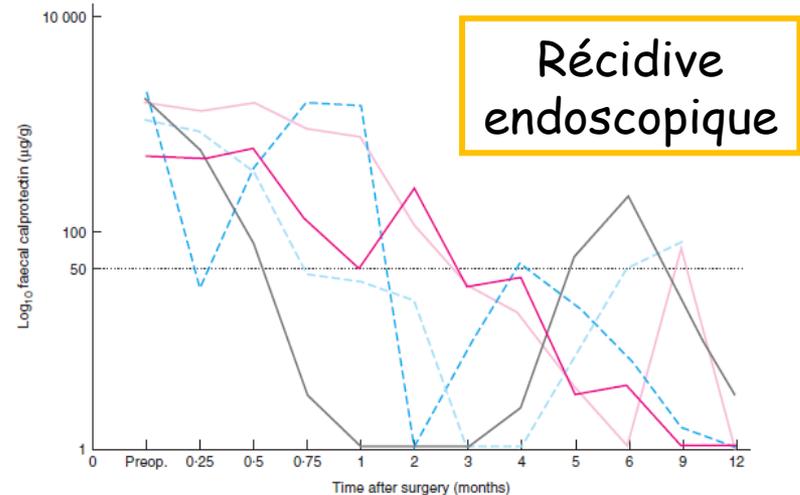
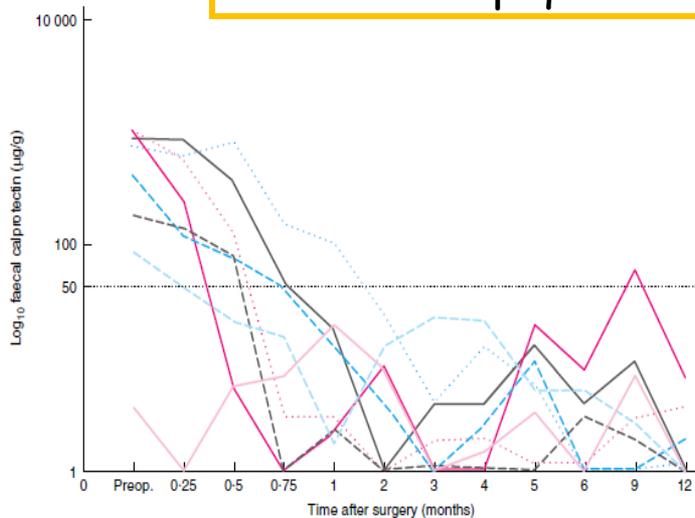
Et en cas d'anastomose colocolique...





# Calprotectine fécale et récurrence post-opératoire

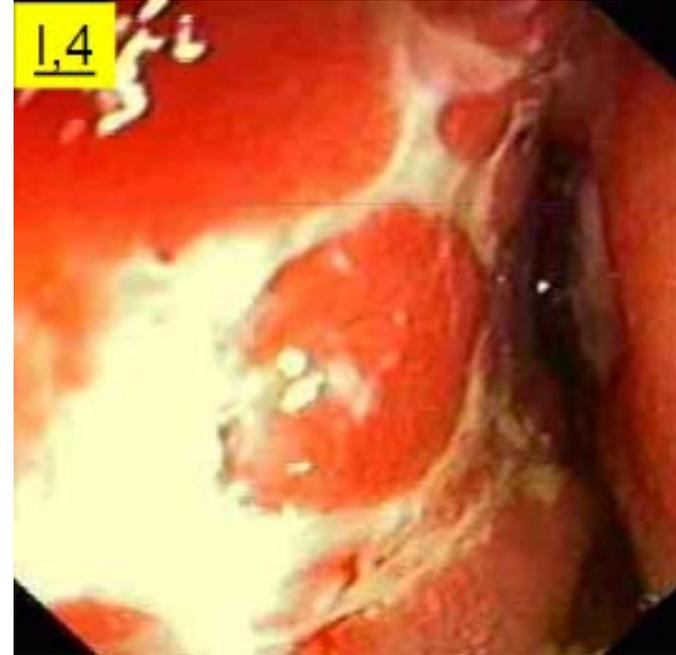
Absence de récurrence endoscopique



- ➔ À confirmer...
  - ➔ Phelip G et al VPN à 92% en dessous de 100
- JFHOD 2013

*Lamb CA et al, Br J Surg, 2009*

## Et demain l'entéro-IRM?



30 patients explorés par endoscopie et entéro-IRM  
sensibilité : 89 %  
spécificité : 100 % pour prédire la présence de lésions i3 ou i4

## Quel traitement préventif de la récidive postopératoire ?

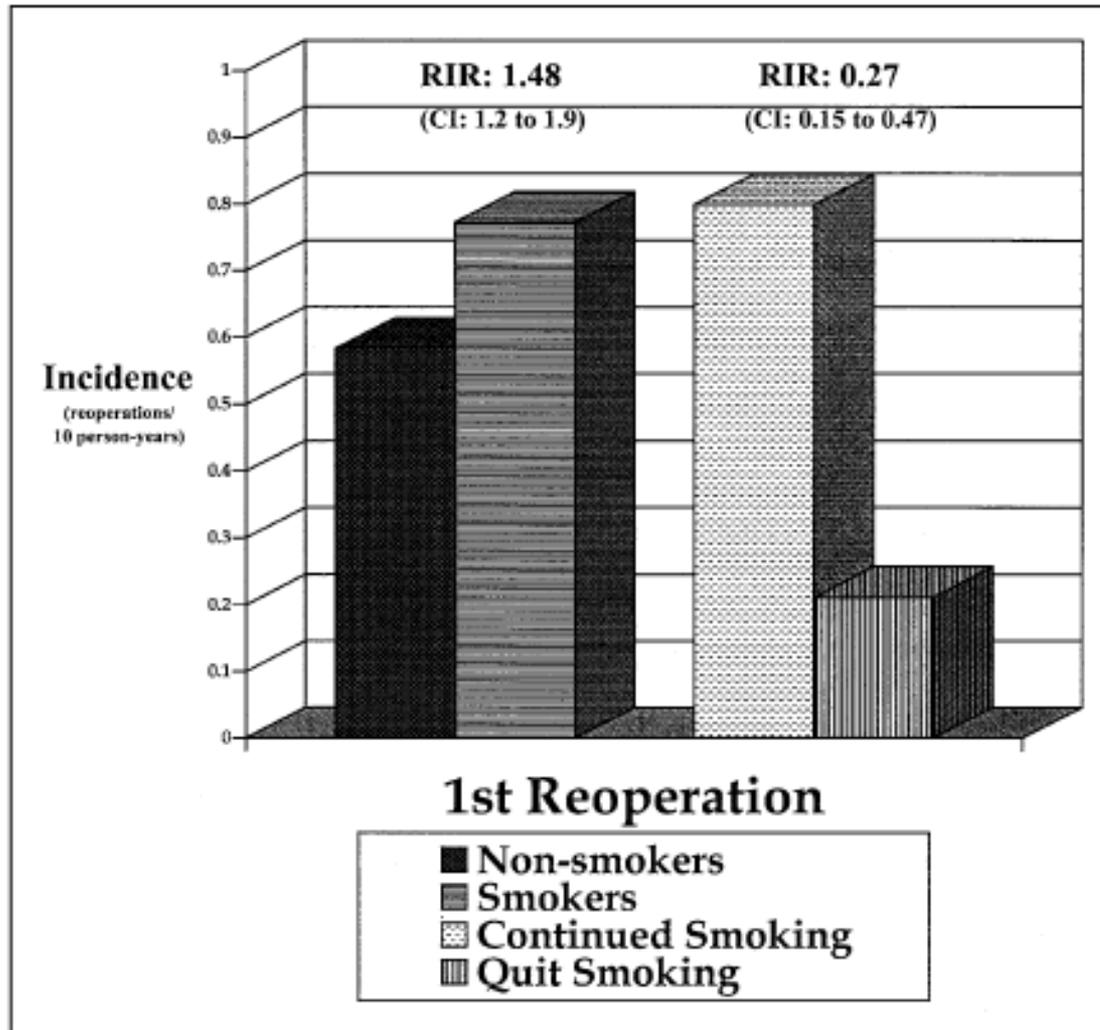
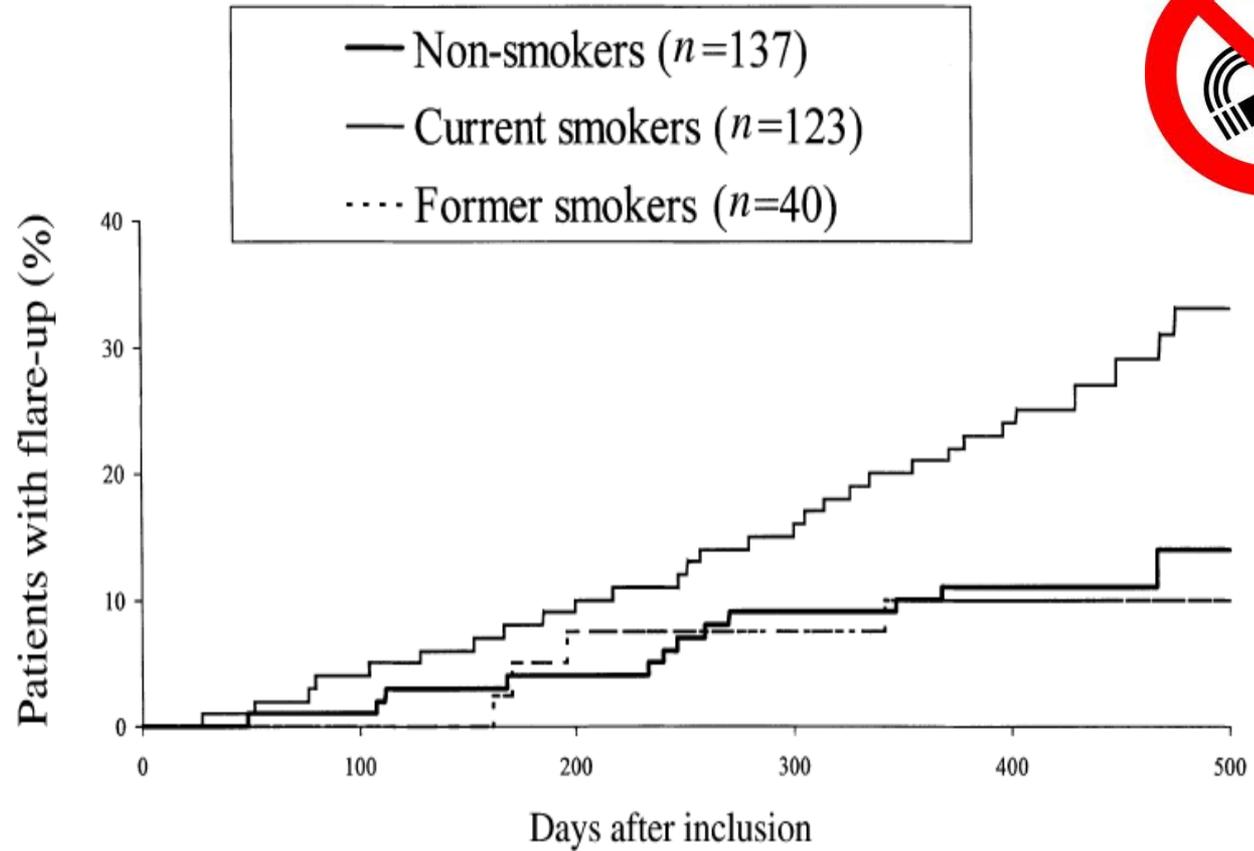


Fig. 2. Comparison of the incidence of reoperation for recurrent ileocecal Crohn's disease in nonsmokers and smokers and in quitters and subjects who continued smoking.



Mais qui arrête de fumer?  
Quels résultats en intention de traiter?

Cosnes et al IBD 2001

# Les antibiotiques imidazolés sont efficaces

Rutgeerts 1: Métronidazole 3 mois, (*Gastroenterology* 1995,108:1617-1621)

Rutgeerts 2 : Ornidazole 1 gramme/jour pendant 12 mois...

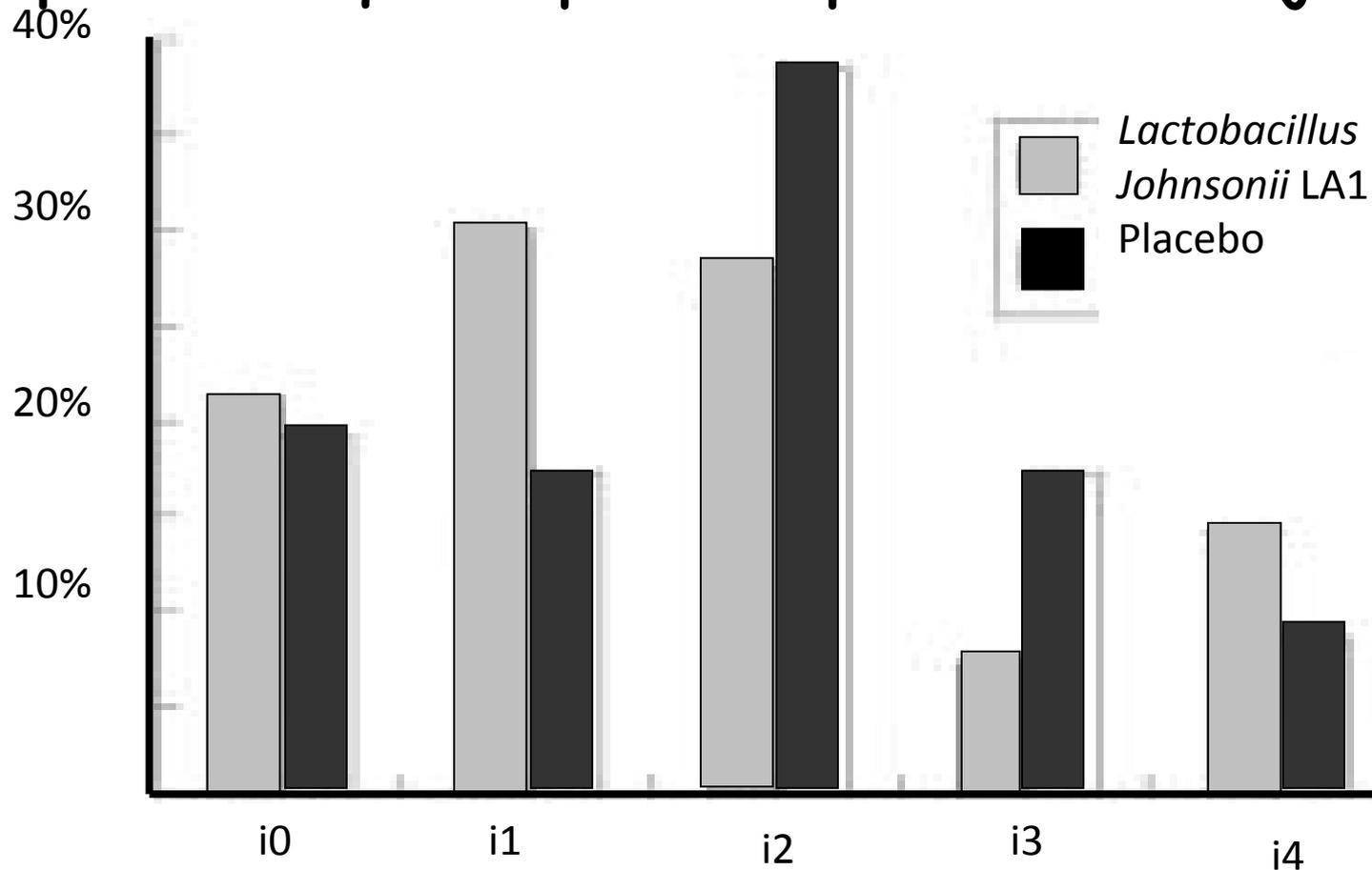
## Récidive



Tolérance...

Rutgeerts P, et al. *Gastroenterology* 2005;128:856-61

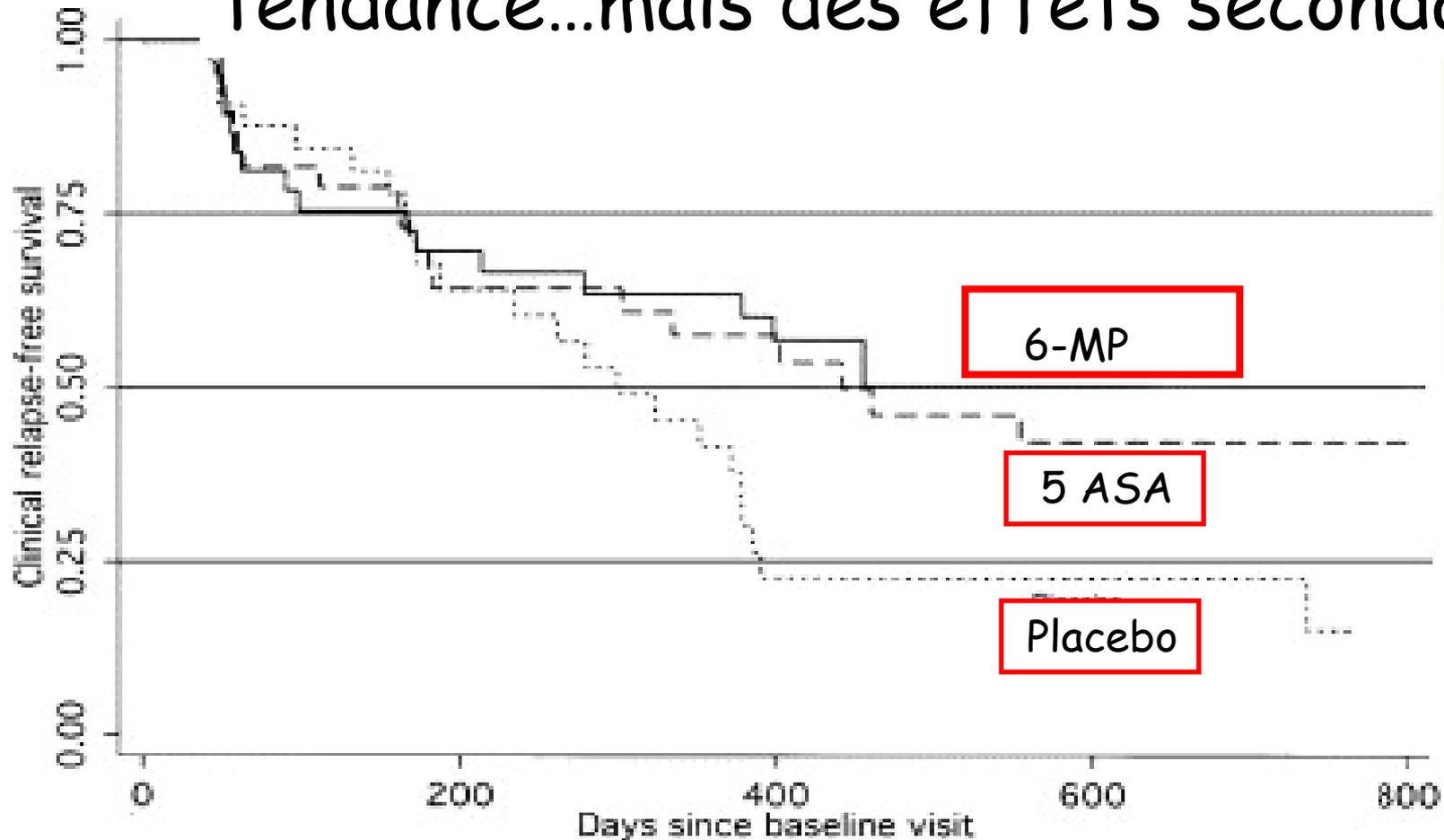
# Les probiotiques: pas de preuve à ce jour



Marteau et al Gut 2006;55:842-847

Déception confirmée par une méta-analyse

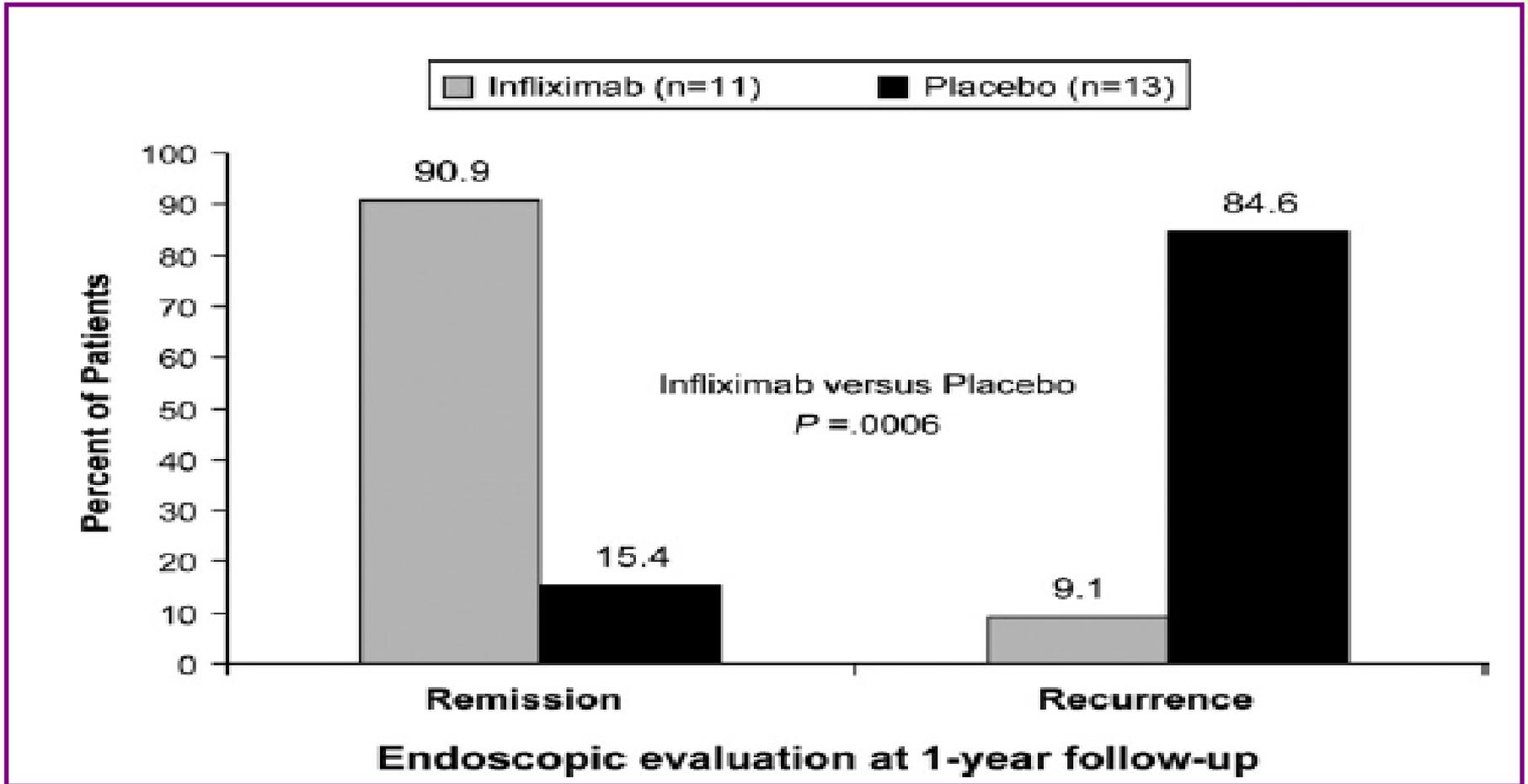
# Les immunosuppresseurs: une tendance...mais des effets secondaires



Bases purique s NNT= 4  
5 ASA NNT= 8 à 10

Hanauer et al Gastroenterology 2004;127:723-9  
Peyrin-Biroulet et al Am J Gastroenterol 2009 104:2089-96

# Les anti-TNF: efficaces!



Facteurs de risque de récurrence:

- Tabagisme actif
- Maladie fistulisante
- Atteinte périnéale
- Deuxième résection
- Résection « étendue »



Pas de facteur de risque

un facteur de risque

Plusieurs facteurs de risque

Pas de traitement  
ou mesalazine

Thiopurines  
Azathioprine ou 6  
mercaptopurine

Anti-TNF alpha  
infliximab ou  
adalimumab

# Quel traitement curatif de la récurrence postopératoire ?

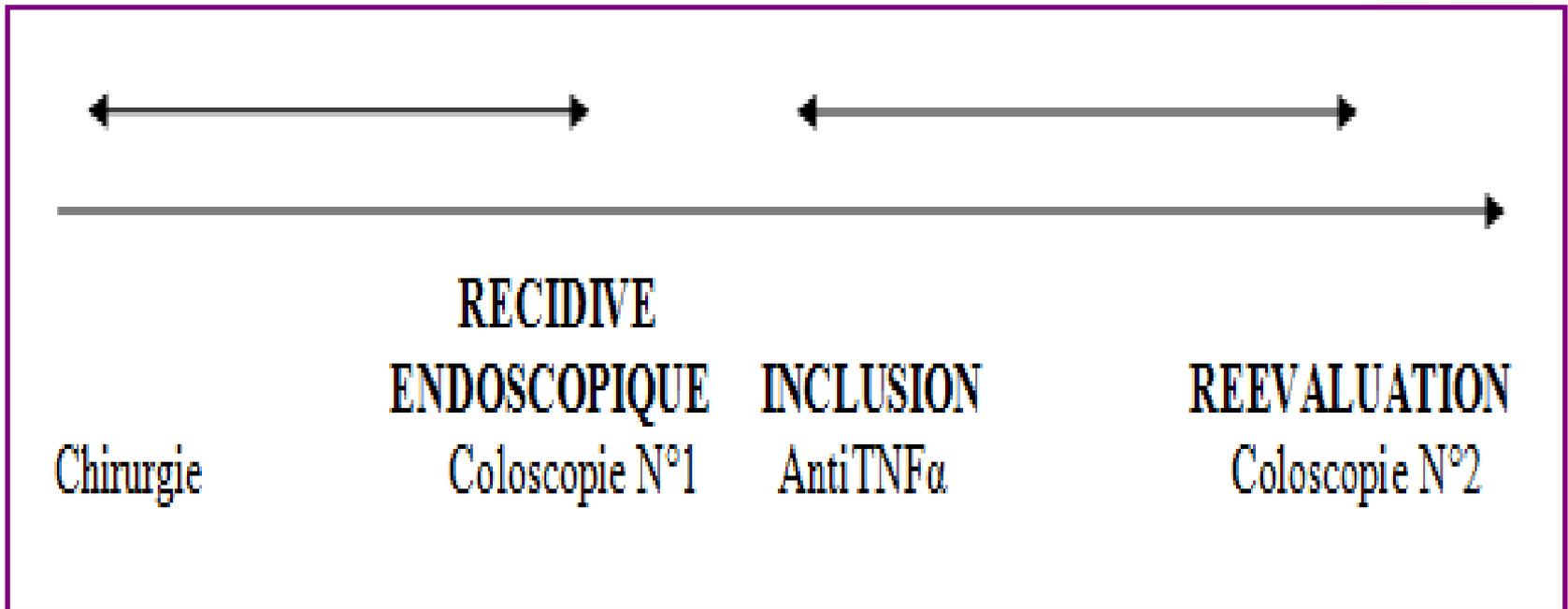
Peu d'essai...

Un match nul: **5 ASA versus AZA**

Reinish W et al Gut 2010; 59:752-9

Alors on extrapole...

# Décider d'un traitement anti-TNF sur les seuls critères endoscopiques...





Evaluation endoscopique  
entre 6 et 12 mois après la chirurgie

Score de Rutgeerts < i2

Score de Rutgeerts > i2

Poursuite du traitement en cours

Stratégie de « STEP-UP »

Nouvelle évaluation endoscopique  
après 2 ans

1-Thiopurines

2-Anti-TNF alpha

3- Optimisation,  
Combo ou  
switch d'anti-TNF

?

# En conclusion: 5 points forts

- ❶ Les facteurs de récurrence postopératoire sont le tabagisme actif, le phénotype fistulisant de la maladie, l'atteinte périnéale associée, les antécédents de résection et les résections étendues.
- ❷ Le diagnostic de la récurrence postopératoire doit au mieux être porté avant la récurrence clinique et repose sur une iléocoloscopie réalisée entre 6 et 12 mois après l'intervention ou le rétablissement de continuité.
- ❸ Le sevrage tabagique doit être la première mesure thérapeutique pour la prévention de la récurrence postopératoire.
- ❹ Le traitement préventif est prescrit en fonction de l'estimation des risques de récurrence postopératoire. Les immunosuppresseurs ou les anti-TNF alpha sont indiqués en cas de risque élevé. En cas de risque faible, les dérivés du 5ASA ou l'absence de traitement sont possibles.
- ❺ En cas de récurrence documentée (i2 de Rutgeerts) de la maladie à l'endoscopie de surveillance systématique, le traitement sera adapté selon une approche de STEP-UP.

# Essai POCER: un design un peu bluffant...

- essai randomisé contrôlé comparant 2 attitudes : pas d'endoscopie à 6 mois avec traitement selon les recommandations en vigueur (bras contrôle) versus endoscopie à 6 mois et escalade thérapeutique progressive en cas de récurrence endoscopique  $\geq$  i2 (bras actif)
- 175 patients (Australie, Nouvelle-Zélande), tous traités par métronidazole (MTZ) 400 mg x 2/j pendant 3 mois
- patients à haut risque de récurrence recevant en postopératoire immédiat, en plus du MTZ, soit une thiopurine, soit de l'adalimumab en cas d'intolérance connue aux thiopurines

