





# Comment traiter une première poussée de maladie de Crohn?

David Laharie, CHU de Bordeaux, Pessac Patrick Faure,
Clinique Capio St Jean Languedoc,
Clinique Pasteur Toulouse

#### Objectifs pédagogiques

- Connaitre l'histoire naturelle de la maladie de Crohn
- Quel bilan initial réaliser ?
- Quels signes de gravité et facteurs prédictifs d'évolutivité rechercher ?
- Indication et suivi d'un traitement par corticoïde
- Quelles stratégies thérapeutiques envisager en cas de cortico-dépendance ou résistance?
- Faut-il obtenir comme objectif une rémission profonde ?
- Quand et comment évaluer l'efficacité de son traitement ?

#### Elisa, 21 ans (1)

- Antécédent : aucun
- Tabagisme actif
- Maladie de Crohn (MC) iléale chez son frère ainé
- Diagnostic de MC
  - Douleurs abdominales chroniques,
     amaigrissement de 4 kg
  - CRP: 37 mg/L
  - Coloscopie : colite droite + sténose valvulaire ulcérée franchissable
  - Histo : granulomes
  - TDM : iléite étendue sur 25 cm, non compliquée









#### Bilan initial à réaliser

#### Quels examens biologiques demandezvous toujours lors du bilan initial de MC?

- NFS
- Bilan hépatique
- Bilan rénal
- Albumine
- Ferritinémie
- Vit B 12
- CRP
- Sérologies virales

- Calprotectine fécale
- Analyse des selles et coproculture
- Recherche de Clostridium difficile

## Quels examens morphologiques demandez-vous toujours lors du bilan initial de MC?

- Iléo-coloscopie + biopsies étagées
- Endoscopie digestive haute + biopsies
- Vidéocapsule du grêle
- Entéro-IRM
- Entéro-scanner
- Echographie de la FID







#### Conseil de pratique

#### BILAN AU DIAGNOSTIC DE MICI

http://www.snfge.org/recommandations

#### Bilan au diagnostic de MICI

- Bilan morphologique : inventaire des lésions
  - FOGD (biopsies systématiques duodénales distales, antrales et fundiques - 3 par site)
  - Iléo-coloscopie (biopsies systématiques iléales distales, coliques droites, coliques gauches et rectales - 3 par site)
  - Entéro-IRM (à défaut entéro-TDM ou échographie)
  - Selon le contexte : IRM pelvienne (LAP compliquées), VCE diagnostique, bili-IRM
- Bilan biologique de base
  - NFS CRP, bilan hépatique, créatinine, albumine, ferritine, Vit B12, folates sériques
  - Bilan infectieux : sérologies VIH, VHB, VHC, EBV, CMV, Clostridium difficile
- Bilan vaccinal (cf. fiche vaccinations au cours des MICI)

#### Intérêt de la FOGD en cas de rectocolite

	Crohn N=75	Témoins N=200
Gastrite Hp+	33 %	39 %
Gastrite Hp-	71 %	0,8 %

#### **Recommandations ECCO**



Une évaluation biologique et un dosage des marqueurs de l'inflammation doit être idéalement menée chez tous les patients afin d'établir une valeur initiale de référence à utiliser pour des comparaisons ultérieures.

L'endoscopie doit être réalisée pour tous les patients à l'état initial afin d'établir la localisation, l'étendue et la sévérité de la maladie avec des biopsies par segment.

Une description standardisée des lésions endoscopiques, précisant le type, la localisation, la profondeur et l'étendue des lésions, est recommandée.

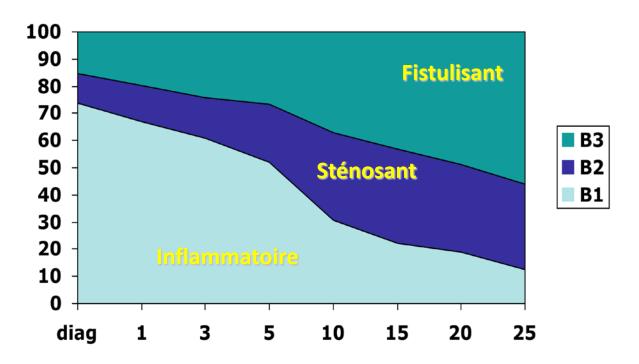
## Histoire naturelle de la maladie de Crohn

#### Phénotype de l'atteinte intestinale

	Au diagnostic	Evolution au long cours	
Forme non compliquée	60 – 80 % des patients	50 % des patients	
Sténoses et/ou fistules	20 – 40 % des patients	50 % des patients	
Fistules anopérinéales	10 % des patients	Présente chez 1/4 à 1/3 des patients	

Les études en population menées depuis les années 40 à travers le monde en Amérique du Nord et en Europe ont montré que 10 ans après le diagnostic de la maladie de Crohn, un patient sur deux va développer une complication à type de sténose, de fistule et/ou d'abcès.

#### Histoire naturelle de la MC



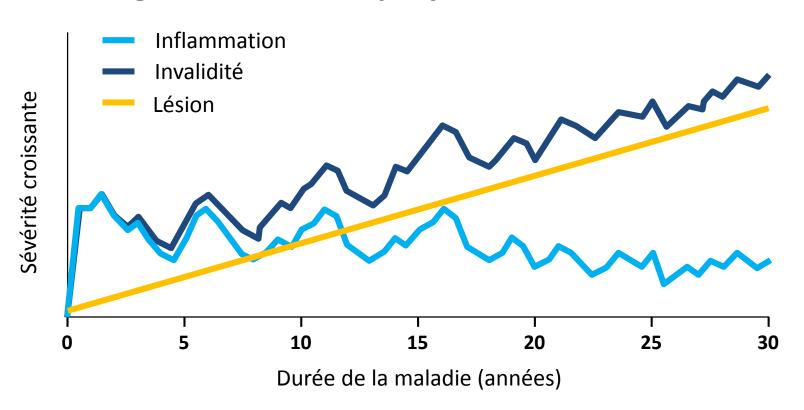
Forme purement inflammatoire au diagnostic chez 80 % des patients > 50% développent des complications à 10 ans

#### Activité de la maladie

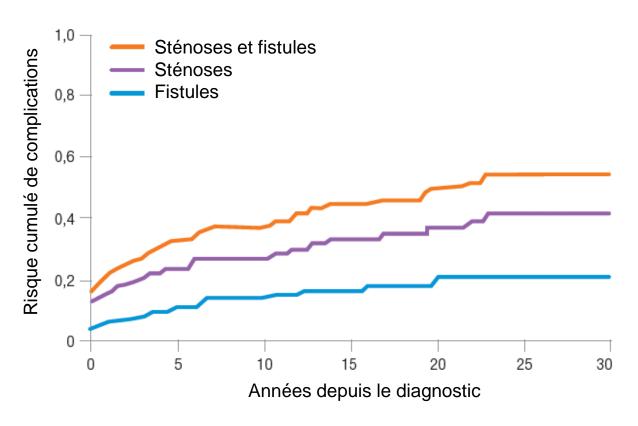
Activité de la maladie	<ul> <li>Maladie en permanence active : 1 %</li> <li>Rémission prolongée spontanée : 10 %</li> <li>Alternance de poussées et de rémissions : 89 %</li> </ul>				
Hospitalisations	<ul> <li>Durée moyenne de séjour : 8 à 9 jours</li> <li>Taux annuel d'hospitalisations : 20 %</li> <li>La majorité des hospitalisations ont lieu la 1ère année suivant le diagnostic</li> </ul>				
Chirurgie	Environ 50 % des patients à 10 ans				
Récidive clinique post-opératoire	1/3 des patients à 5 ans, 50 % des patients à 10 ans				

#### La MC est une maladie dynamique

#### Enseignements de la polyarthrite rhumatoïde



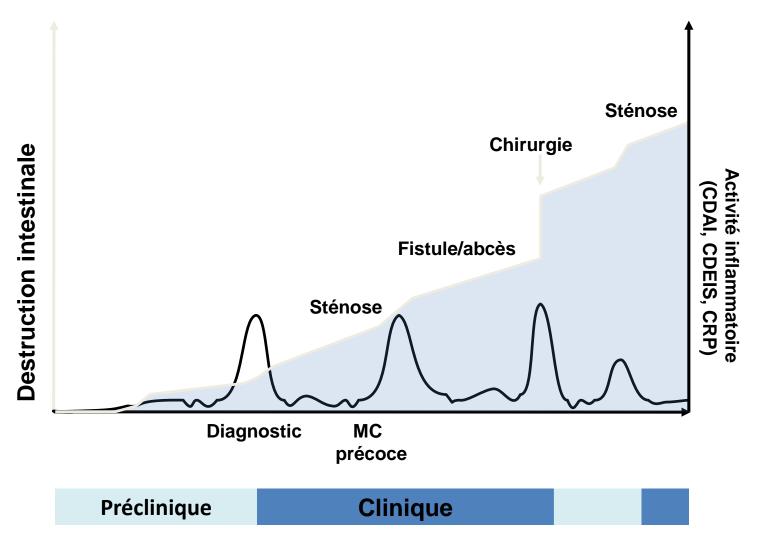
#### La MC est une maladie dynamique



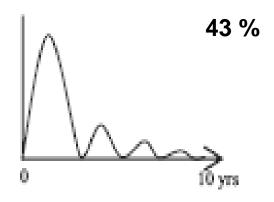
Etude en population : cohorte américaine diagnostiquée avec une maladie de Crohn entre 1970-2004 (n = 306) ;

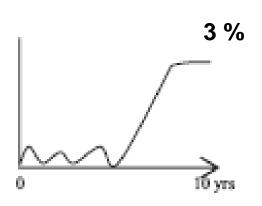
Evaluation sur le phénotype initial et le risque cumulé de développer des complications (estimation selon Kaplan-Meier)

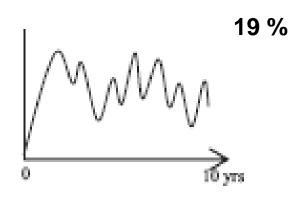
## Score de destruction intestinale de Lémann

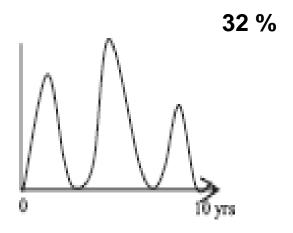


## Toutes les maladies n'ont pas une évolution sévère









## Facteurs d'évolution péjorative

#### Elisa, 21 ans (1)

- Antécédent : aucun
- Tabagisme actif
- Maladie de Crohn (MC) iléale chez son frère ainé
- Diagnostic de MC
  - Douleurs abdominales chroniques,
     amaigrissement de 4 kg
  - CRP: 37 mg/L
  - Coloscopie : colite droite + sténose valvulaire ulcérée franchissable
  - Histo : granulomes
  - TDM : iléite étendue sur 25 cm, non compliquée



#### Quels facteurs péjoratifs identifiezvous chez Elisa?

- Age < 40 ans</p>
- Tabagisme actif
- Forme familiale
- Sténose valvulaire
- Atteinte iléale sur > 20 cm
- CRP élevée

## Comment repérer au diagnostic les malades qui auront une évolution sévère ?

#### Limites des critères de définition d'une MC sévère

- Recours à la chirurgie ?
- Utilisation des immunosuppresseurs ?
- Valeur prédictive au diagnostic : 2 écueils
  - Forte spécificité, faible sensibilité → « sous traiter » des malades à risque d'évolution défavorable
  - Forte sensibilité, faible spécificité → « surtraiter » inutilement un grand nombre de malades

#### Facteurs prédictifs d'une MC invalidante

( > 2 cures de ctt, IS, hospitalisation, chirurgie dans les 5 ans)

												Facteur	RR
												Corticoïdes précoces	3.1
												Age au diagnostic < 40 ans	2.1
	100								93		Maladie périnéale	1.8	
%	80-					67 61	67	ı		П.			
	60-			51							1	score 0 score 1	
	40-		31									score 2 Score 3	
	20	5			13								
	0					1							
		Distri	butio		Positive predictive value			ctive	!	Pagugaria Latal Car	otro o o t		

Beaugerie L et al Gastroenterology 2006

95%

2.2-4.4

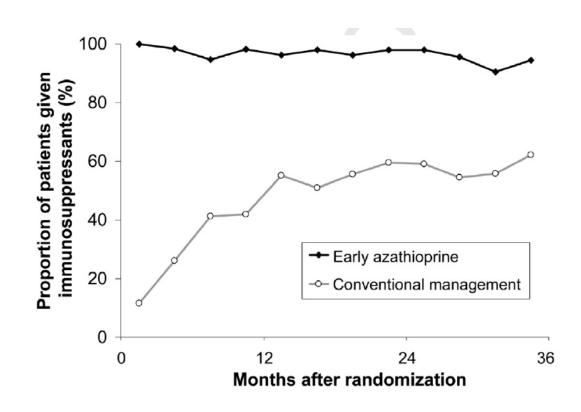
1.3-3.6

1.2-2.8

### Tous les malades à risque n'ont pas une évolution défavorable

Critères de sélection (au moins 2 sur 3) :

- Age > 40 ans
- Corticothérapie précoce
- LAP





#### Facteurs pronostiques en pratique

- Les cas simples justifiant une attitude d'emblée « agressive »
  - Formes étendues du grêle +/- TD haut
  - Atteinte périnéale au diagnostic
  - Atteinte rectale
  - Atteinte pancolique
  - Forme de révélation pédiatrique
  - MC compliquée d'emblée : Sténose, fistule, abcès.
  - .....
- Les situations plus complexes avec un risque de « sous » ou de « sur » traitement
  - Toutes les autres !!!!
  - Nécessité de développer des critères pronostiques fiables au diagnostic

#### Objectifs thérapeutiques

### Quels sont vos 3 principaux objectifs de traitement chez Elisa?

- A. Obtenir une rémission clinique
- B. Eviter une corticothérapie prolongée
- C. Prévenir la destruction intestinale
- D. Eviter la chirurgie
- E. Eviter les immunomodulateurs
- F. Cicatriser les lésions endoscopiques
- G. Normaliser l'IRM et/ou le TDM
- H. Normaliser la CRP

#### La seule clinique ne suffit pas!

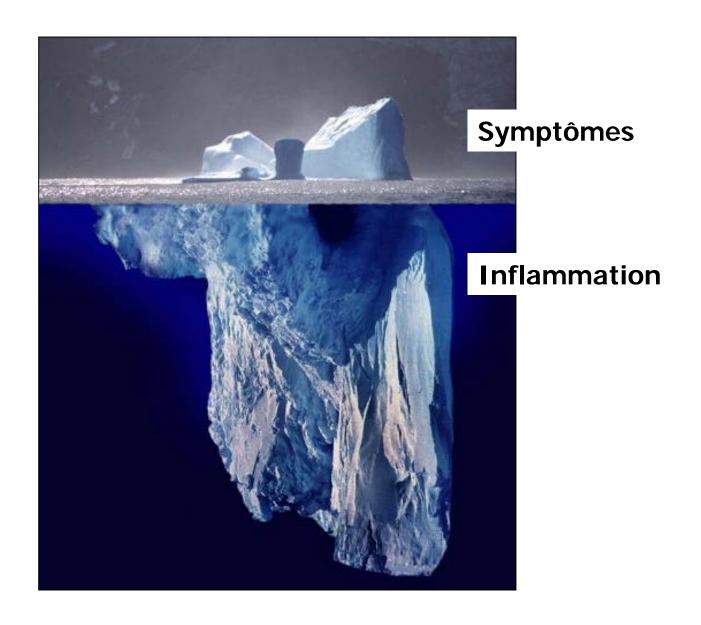
Méconnaitre une inflammation silencieuse

= sous-traiter

Traiter des symptômes sans inflammation

= sur-traiter

#### **Sous-traitement**

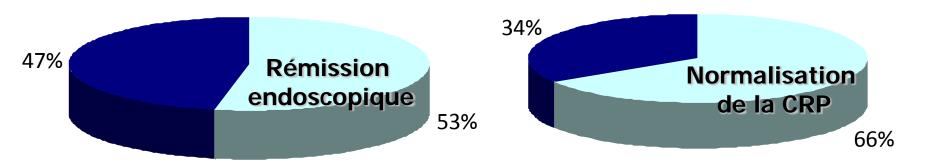


#### Patients avec CDAI < 150 à S26

(analyse post hoc des données de l'essai SONIC)

Rémission clinique (n = 136\*)

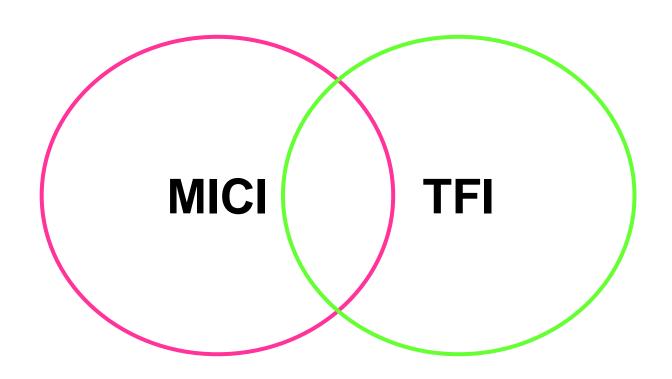
Rémission clinique (n = 90\*\*)



<sup>\*:</sup> sujets avec lésions endoscopiques à l'inclusion

<sup>\*\*:</sup> sujets avec CRP élevée à l'inclusion

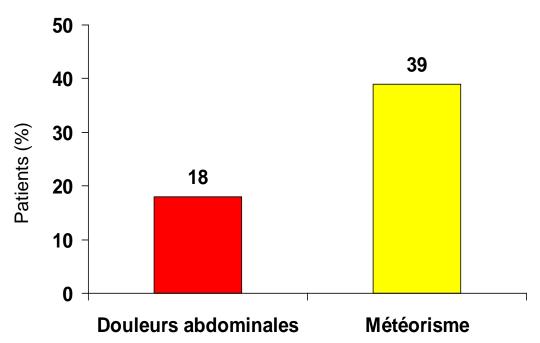
#### **Sur-traitement**



### Douleurs abdominales et ballonnement au cours de la RCH en rémission

Etude transversale monocentrique suédoise n = 114 RCH en rémission clinique, biologique et endoscopique

#### Prévalence des symptômes



#### Objectifs thérapeutiques dans la MC

#### **Historiques**

- Réponse clinique
- Rémission clinique

#### **Actuels**

- Rémission sans stéroïdes
- Hospitalisations
- Chirurgie
- Qualité de vie
- Cicatrisation muqueuse

#### **Futurs**

- Destruction intestinale
- Incapacité
- Rémission profonde

### Objectifs thérapeutiques dans la MC

#### **Historiques**

- Réponse clinique
- Rémission clinique

#### **Actuels**

- Rémission sans stéroïdes
- Hospitalisations
- Chirurgie
- Qualité de vie

#### **Futurs**

- Destruction intestinale
- Incapacité
- Rémission profonde

Cicatrisation muqueuse



### Effet de la cicatrisation muqueuse sur l'évolution de la maladie de Crohn

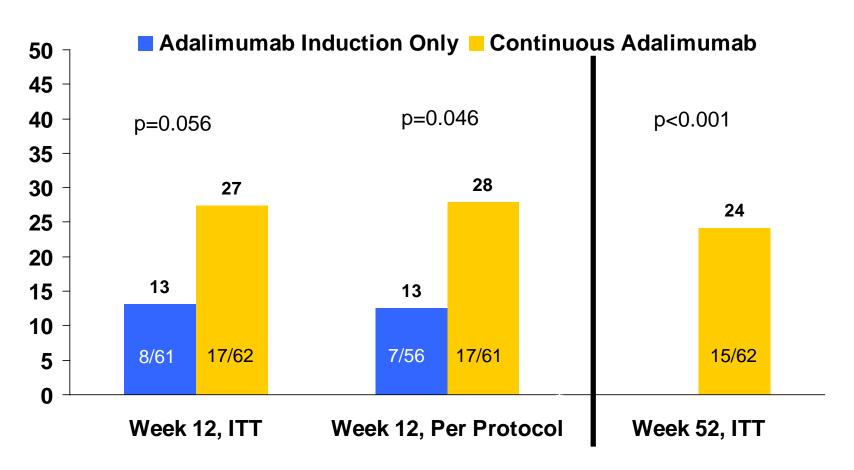
- Diminution de l'activité clinique de la maladie (rechute)
- Diminution du recours aux corticoïdes
- Diminution du recours aux hospitalisations
- Diminution du risque de complications de la maladie (fistules)
- Diminution du recours à la chirurgie
- Diminution de la récidive clinique post-opératoire

#### Définition de la CM dans la MC

#### Qualitative:

zéro ulcération

# CM = zéro ulcération (essai EXTEND)



ITT, intention to treat; NRI, non responder imputation.

#### Limites dune définition binaire





### Définition quantitative de la CM

#### Scores

- CDEIS
- SES-CD

#### Seuils

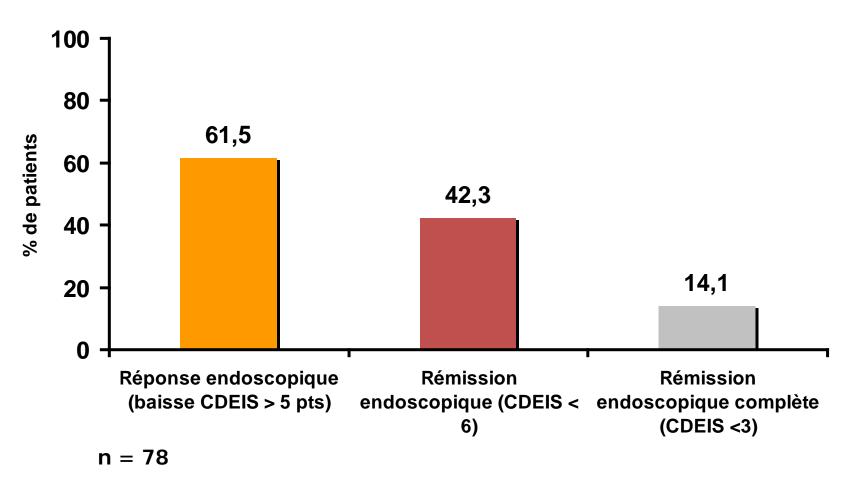
- Rémission
- Rémission complète
- Réponse



### **CDEIS**

	Surface des lésions	Surface des ulcérations	Ulcérations superficielles	Ulcérations profondes	
	0 à 10 (EVA)	0 à 10 (EVA)	(0=absent; 6=présent)	(0=absent; 12=présent)	
lléon	0-10	0-10	0-6	0-12	0-38
Côlon droit	0-10	0-10	0-6	0-12	0-38
Transverse	0-10	0-10	0-6	0-12	0-38
Côlon gauche et sigmoïde	0-10	0-10	0-6	0-12	0-38
Rectum	0-10	0-10	0-6	0-12	0-38
Sous-total (A)					0-190
Segments (n)					0-5
A/n					0-38
Sténose ulcérée (0=absent; 3=présent)					0-3
Sténose non ulcérée (0=absent; 3=présent)					0-3
CDEIS					0 - 44

## MUSIC : réponse et rémission endoscopique à s10

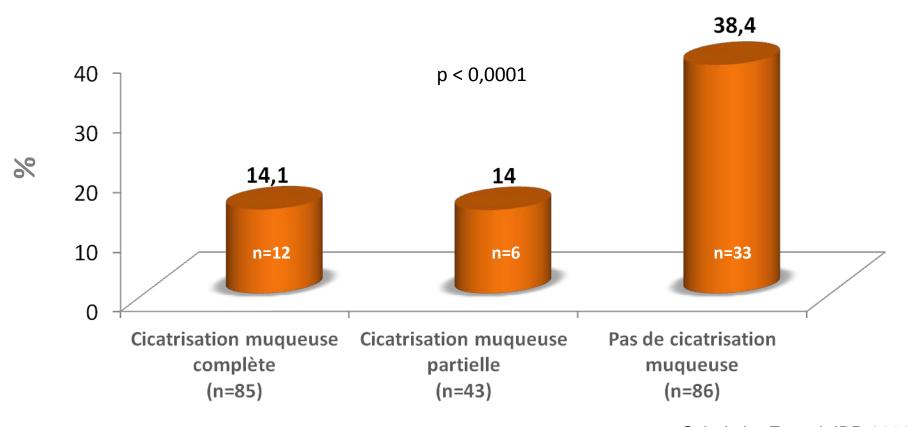




# Cicatrisation muqueuse complète ou partielle?

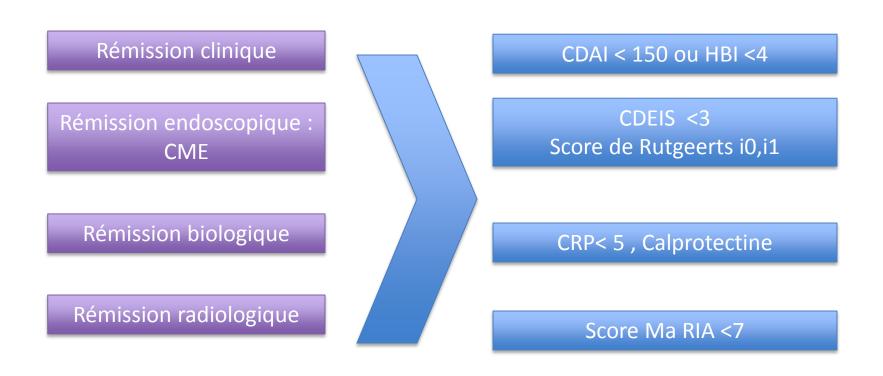
Cohorte de Leuven (n = 214 patients traités par IFX)

#### Recours à la chirurgie selon l'évolution endoscopique



Schnitzler F. et al, IBD 2009

# La rémission profonde précoce : un nouvel objectif ?



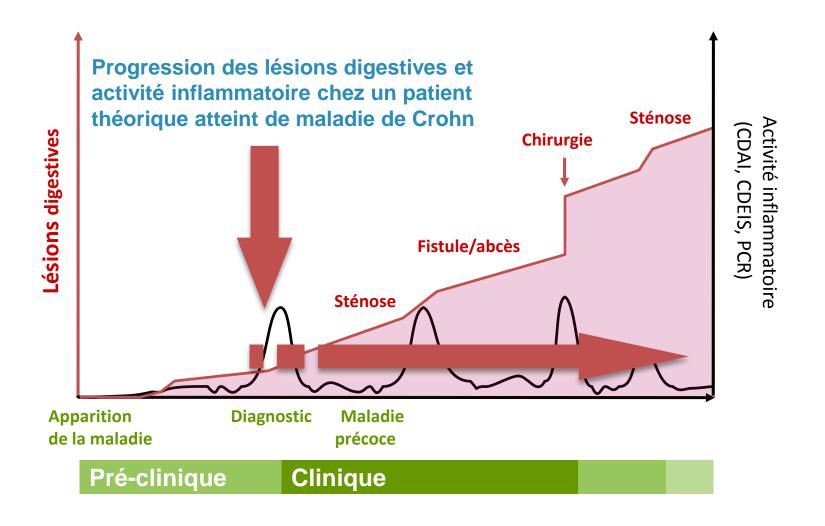
# Maladie de Crohn de diagnostic récent

### Maladie de Crohn récente Définition de Paris

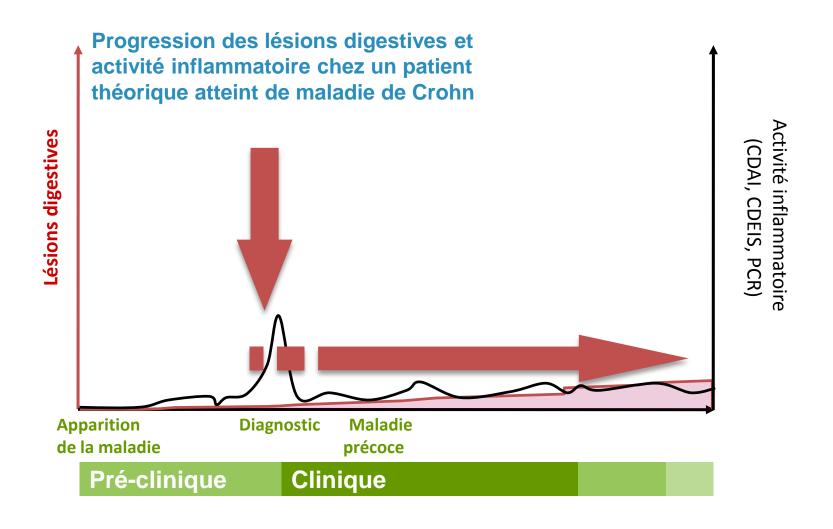
Variables	Définition		
Durée de la maladie	≤ 18 mois après le diagnostic		
Traitement	<ul> <li>Pas d'utilisation actuelle ou préalable d'un immunosuppresseur et/ou d'une biothérapie</li> </ul>		
	<ul> <li>Utilisation actuelle ou préalable de 5-aminosalicylés et/ou corticostéroïdes autorisée</li> </ul>		

Condition préalable nécessaire : diagnostic de Maladie de Crohn (MC) confirmée selon les critères usuels

## Vers un nouvel objectif thérapeutique : changer l'histoire naturelle de la MC



## Vers un nouvel objectif thérapeutique : changer l'histoire naturelle de la MC



### Elisa, 21 ans (1)

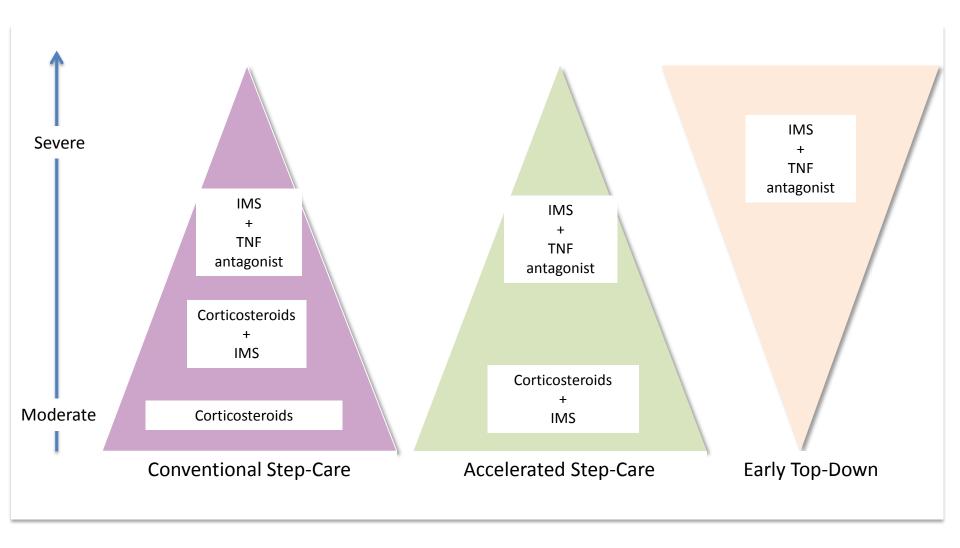
- Antécédent : aucun
- Tabagisme actif
- Maladie de Crohn (MC) iléale chez son frère ainé
- Diagnostic de MC
  - Douleurs abdominales chroniques,
     amaigrissement de 4 kg
  - CRP: 37 mg/L
  - Coloscopie : colite droite + sténose valvulaire ulcérée franchissable
  - Histo : granulomes
  - TDM : iléite étendue sur 25 cm, non compliquée



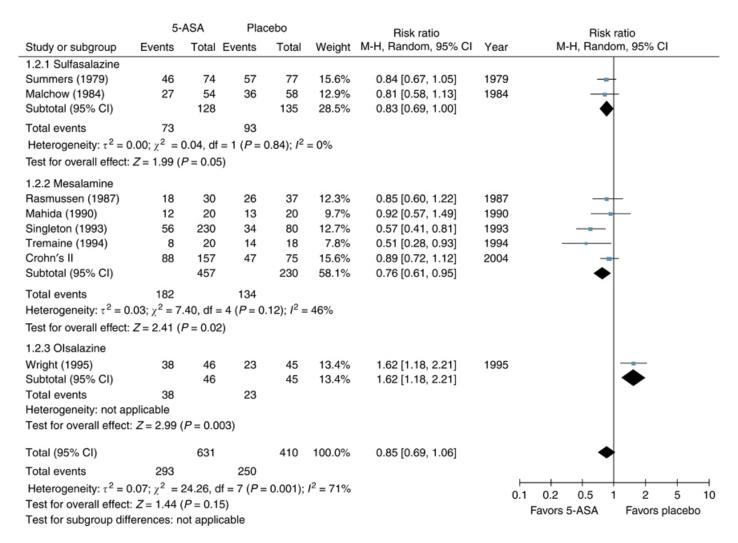
### Quel traitement proposez-vous?

- A. 5-ASA
- B. Budésonide
- C. Corticoïdes
- D. Azathioprine
- E. Anti-TNF
- F. B/C + Azathioprine
- G. Azathioprine + Anti-TNF

### Stratégies thérapeutiques dans la MC



# Efficacité des 5-ASA au cours de la MC en poussée



### Budésonide et MC (RCT)

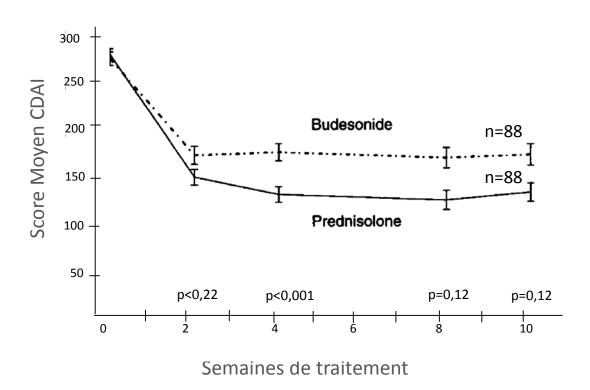
Auteur (année)	Comparateur	n	% rémission	р
Greenberg (1994)	Placebo	61	20	< 0,001
	Budésonide	66	51	
Tremaine (2002)	Placebo	41	33	NS
	<b>Budésonide</b>	80	48	
Thomsen (1998)	Mésalazine 4 g/j	89	45	0,001
	<b>Budésonide</b>	93	69	
Tromm (2011)	Mésalazine 4,5 g/j	153	62	NS
	Budésonide	154	69	

#### Corticoïdes et MC

Auteur (année)	Type d'étude	n	Dose	Délai (sem)	% rémission
<b>Summers (1979)</b>	RCT (placebo)	85	0,5-0,75 mg/kg	18	60
Malchow (1984)	RCT (placebo)	47	48 mg	17	83
Modigliani (1990)	Cohorte	142	1 mg/kg	7	92
Munkholm (1994)	Cohorte	109	1 mg/kg	4	48
Faubion (2001)	Cohorte	74	40-60 mg	4	58
Ho (2006)	Cohorte	60	40 mg	4	40

### Budésonide vs. corticoïdes classiques

n = 176 patients ayant une MC iléale ou iléo-caecale







Légère	Modérée	Sévère
CDAI :150 - 220 (ambulatoire, alimentation normale, amaigrissement < 10 %; aucun signe d'obstruction, de fièvre, de déshydratation, ou de masse abdominale; CRP parfois augmentée au delà de la limite normale supérieure)	CDAI: 220 - 450 (vomissements intermittents ou amaigrissement > 10 %; traitement pour maladie légère inefficace ou présence d'une masse douloureuse; pas d'obstruction avérée; CRP augmentée au delà de la limite normale supérieure)	CDAI > 450 (cachexie avec IMC < 18

#### **Recommandations ECCO**



En cas de poussée minime d'une MC iléo-caecale localisée, le budésonide à la dose de 9 mg/j est le traitement de première intention (grade B).

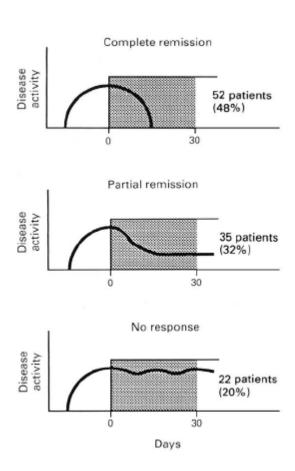
En cas de poussée modérée d'une MC iléo-caecale localisée, le budésonide et les corticoïdes classiques sont envisageables (Grade A).

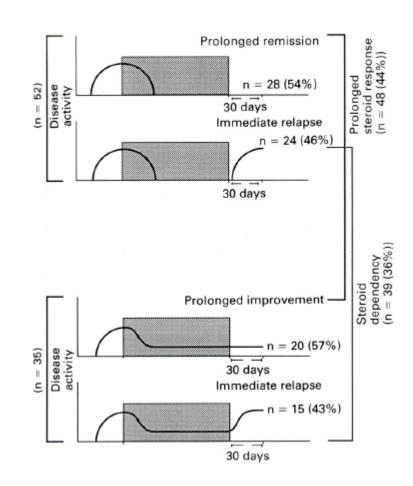
En cas de poussée sévère d'une MC iléo-caecale, seule la corticothérapie classique est recommandée (grade A).

En cas de MC colique en poussée, les corticoïdes classiques sont le traitement de référence (grade A).

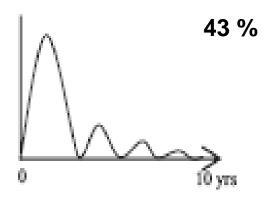
En cas de poussée modérée à sévère pour une forme étendue sur l'intestin grêle, les corticoïdes classiques doivent être proposés (grade B).

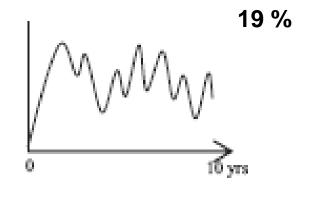
## Evolution à 1 mois et à 1 an de la MC sous corticoïdes

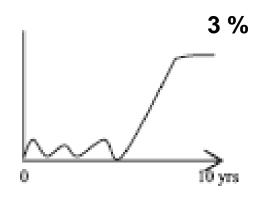


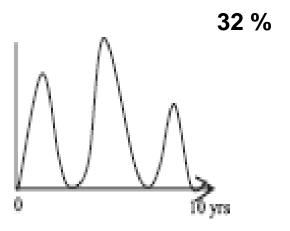


# Toutes les maladies n'ont pas une évolution sévère









### **Recommandations ECCO**



La corticorésistance est définie par une maladie toujours active malgré un traitement par prednisolone à la dose d'au moins 0,75 mg/kg/j pendant 4 semaines.

La corticodépendance est définie soit par l'impossibilité de réduire la dose de traitement en deçà de 10 mg/j pour les corticoïdes classiques et de 3 mg/j pour le budésonide dans les trois mois suivant l'instauration d'une corticothérapie, soit par une rechute dans les trois mois après le sevrage complet.

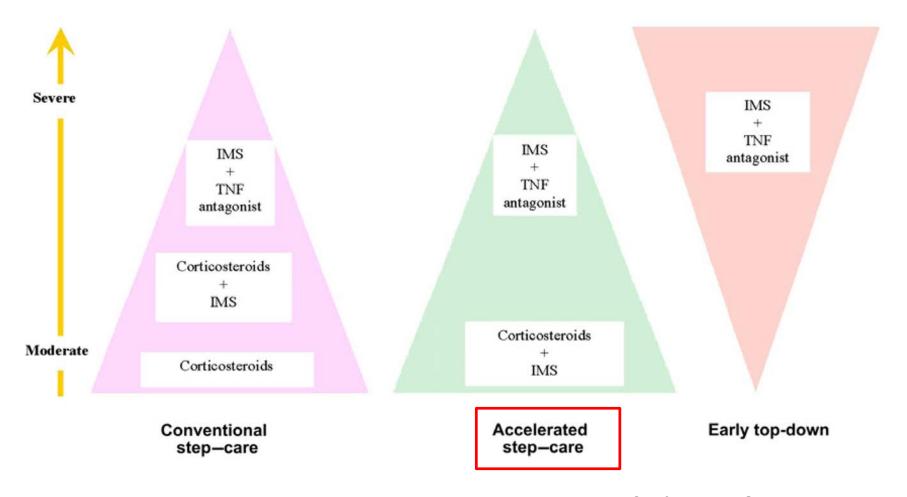
### Elisa, 21 ans (2)

- Après 4 semaines de budésonide 9 mg/j
  - Disparition des douleurs abdominales
  - Transit normal
  - Reprise de 2 kg
  - Persistance d'une fatigue
- Tabagisme poursuivi

# Proposez-vous à ce stade un traitement de fond à Elisa?

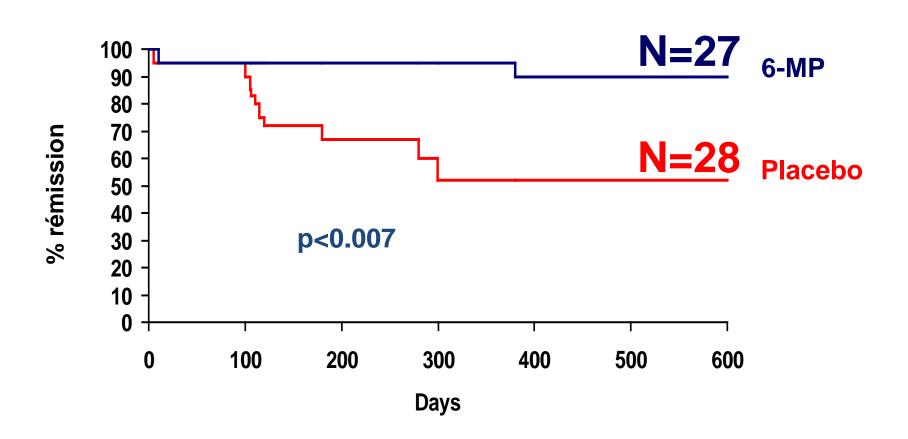
- A. Non
- B. Azathioprine
- C. Méthotrexate
- D. Anti-TNF
- E. Azathioprine + Anti-TNF

### La voie médiane : le step-up accéléré



Ordás I et al. Gut 2012

# 6-MP précoce vs. placebo dans la MC pédiatrique

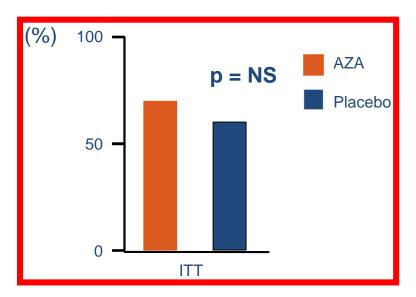


# Step-up accéléré vs. step-up classique (1)

Essai espagnol AZTEC : AZA vs. placebo (n = 131)

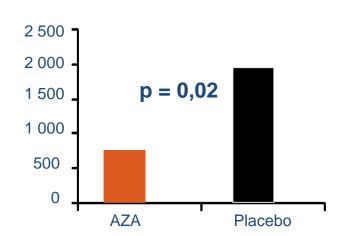
**Objectif principal:** 

rémission à 18 mois



#### **Objectif secondaire:**

Dose cumulée de corticoïdes (mg)

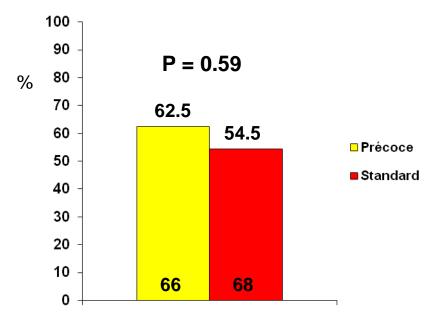




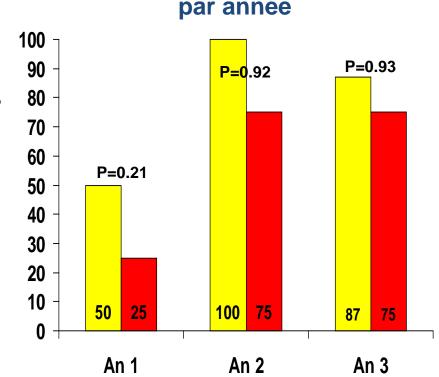
# Step-up accéléré vs. step-up classique (2)

Essai RAPID du GETAID : AZA précoce vs. Standard (n = 134)

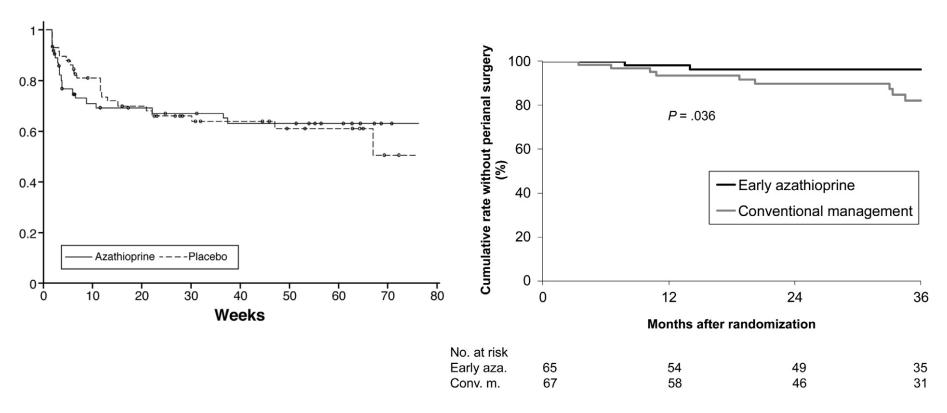




## Objectif secondaire : % de trimestres en rémission par année



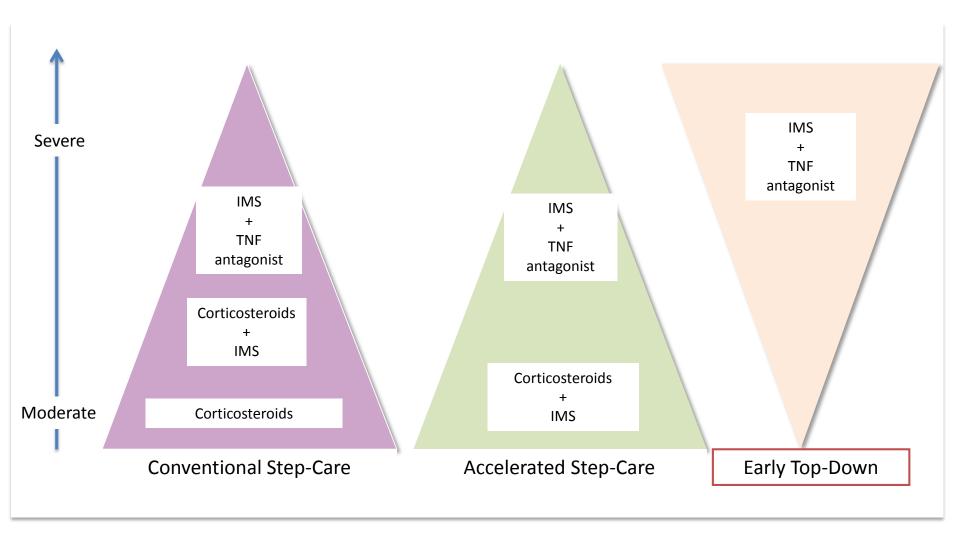
### Step-up accéléré ou step-up classique



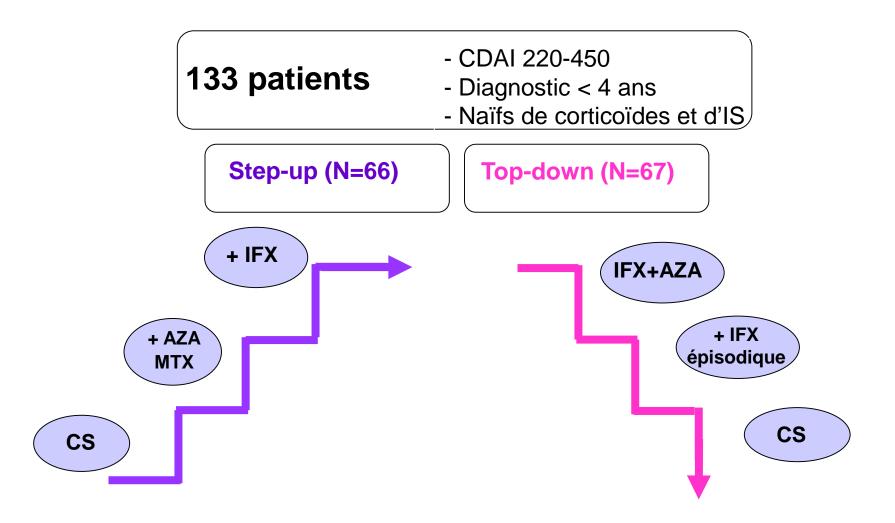
J. Cosnes et al Gastroenterology 2013

J. Panes et al Gastroenterology 2013

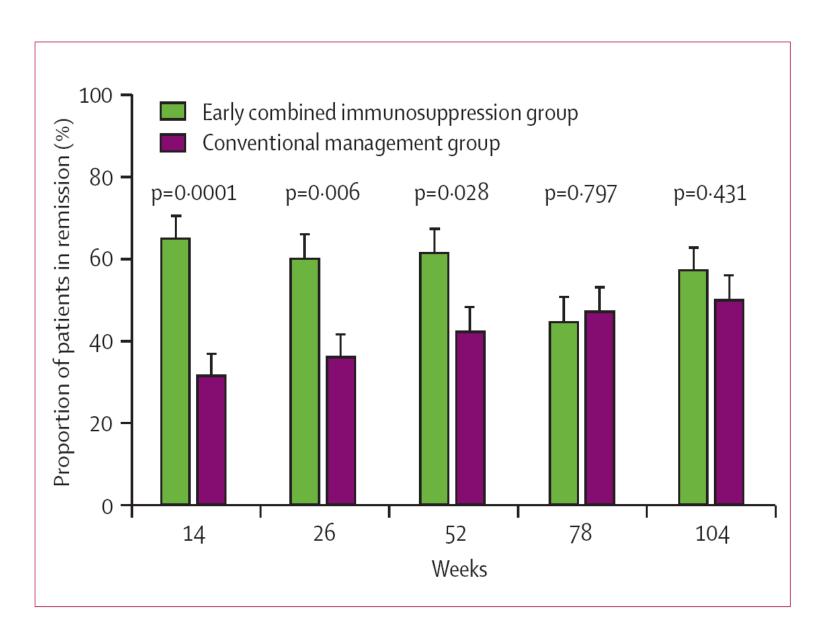
### Stratégies thérapeutiques dans la MC



### Step-up vs. Top-down

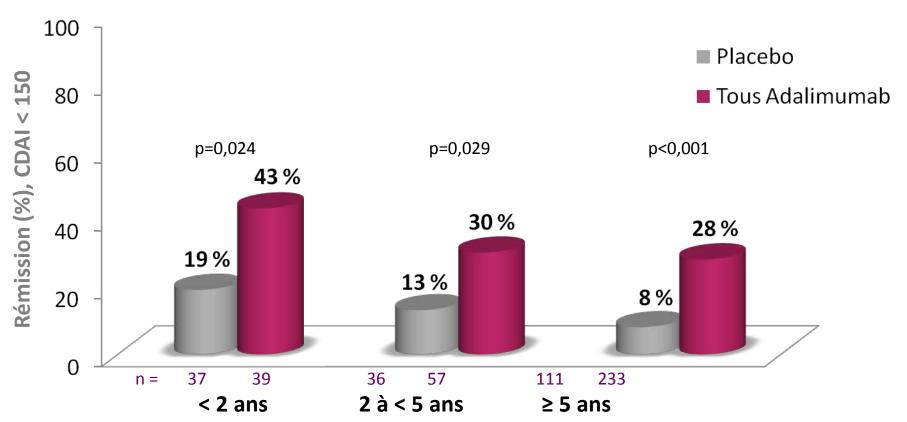


### Step-up vs. top-down



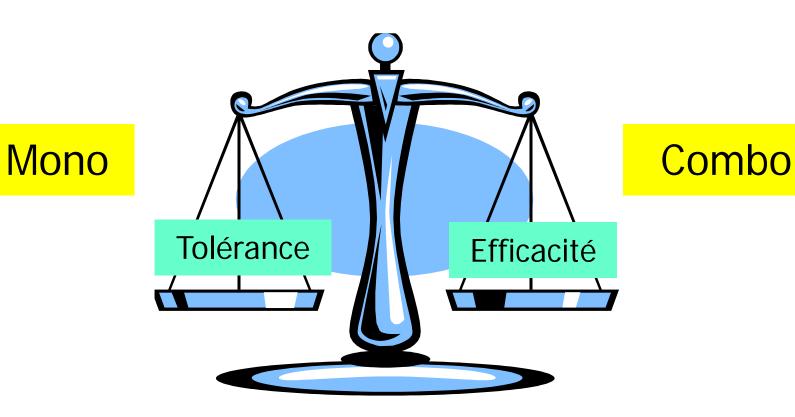
## Utilisation précoce des anti-TNFadans la maladie de Crohn

Rémission clinique à la semaine 56 selon la durée d'évolution de la MC (CHARM)



# MC de diagnostic récent : mono ou combothérapie ?

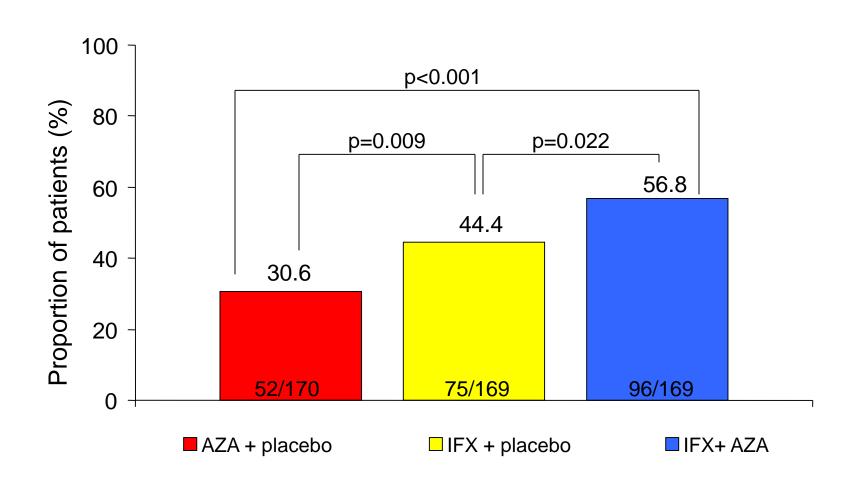
#### Mono ou combo?



# **Etude SONIC**MC récente, malades naïfs d'IS et d'anti TNF

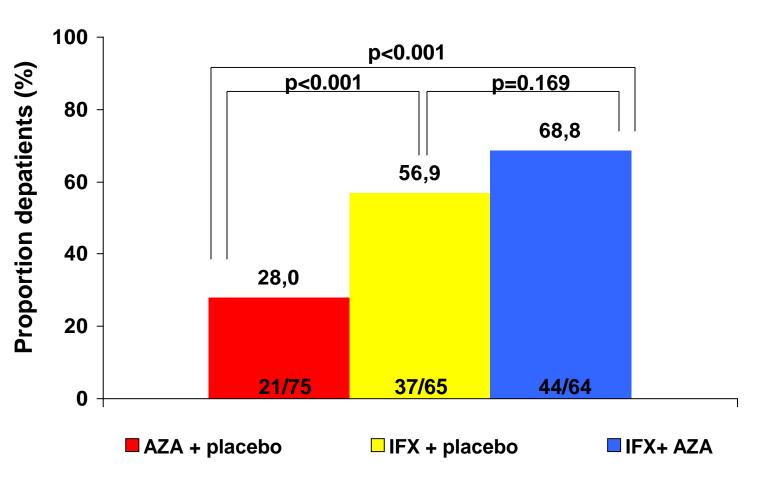
Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients.*								
Characteristic	Azathioprine (N=170)	Infliximab (N=169)	Combination Therapy (N=169)	All Patients (N=508)	P Value†			
Male sex — no. (%)	90 (52.9)	84 (49.7)	88 (52.1)	262 (51.6)	0.83			
White race — no. (%)‡	147 (91.3)	146 (93.0)	142 (94.0)	435 (92.8)	0.22			
Median age — yr§	35.0	35.0	34.0	34.0	0.95			
Median body weight — kg	69.6	68.9	72.0	70.2	0.45			
Median disease duration — yr	2.4	2.2	2.2	2.3	0.60			
Median C-reactive protein — mg/dl¶	1.0	1.1	1.0	1.1	0.40			
Crohn's Disease Activity Index score	287.2±52.9	284.8±62.1	289.9±55.0	287.3±56.7	0.59			

## SONIC: taux de rémission sans corticoïdes à s26

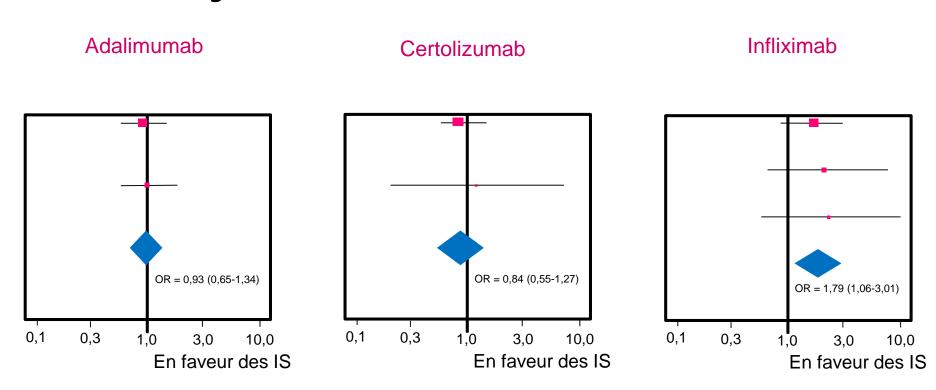


# SONIC : taux de rémission sans corticoïdes à S26

Analyse du sous-groupe de malades avec lésions endoscopiques + CRP ≥ 8 mg/L à l'inclusion (n=204)



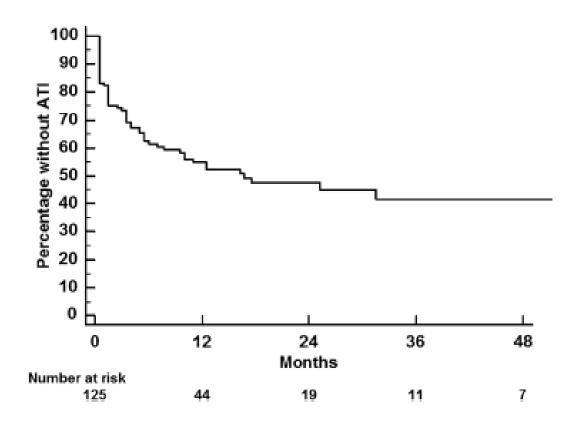
## Efficacité de la combothérapie dans la MC : méta-analyse des essais contrôlés randomisés



Taux de rémission clinique à 6 mois (exclusion de l'essai SONIC)

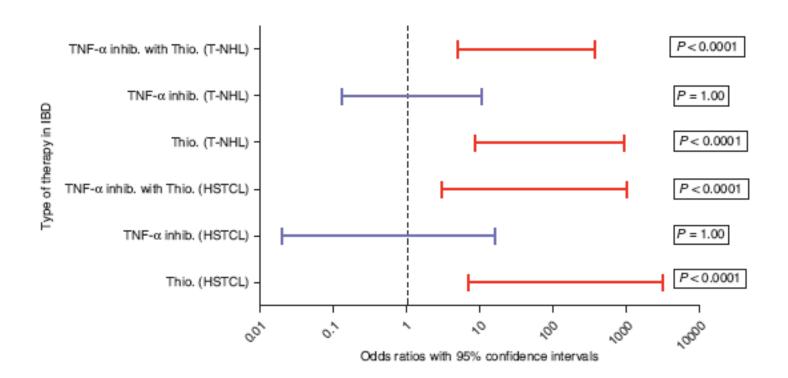
#### Immunisation contre l'infliximab

Cohorte prospective israélienne (n = 125)



# MICI et risque de lymphome T selon le traitement

Registre FDA 91 cas de lymphome T

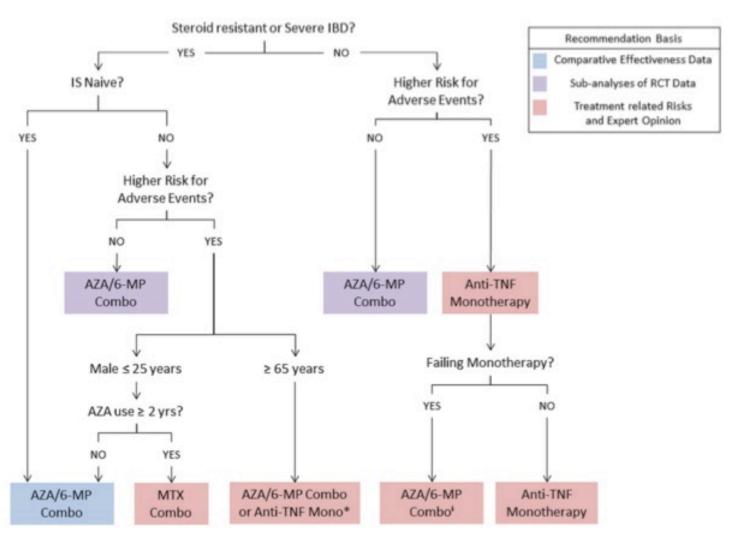


Efficacité: combo > mono

Tolérance: mono > combo

Immunogénicité: combo > mono

#### Mono ou combo?



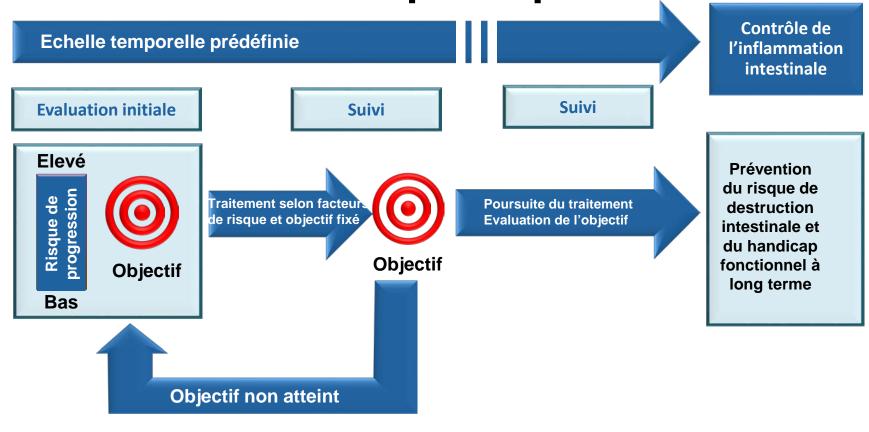
# Evaluation de l'efficacité du traitement

# Après 2 mois, Elisa va bien. Prévoyez-vous d'autres examens pour évaluer la réponse au traitement ?

- A. Non
- B. CRP
- C. Calprotectine fécale
- D. Imagerie en coupe
- E. Coloscopie

# Chaque option thérapeutique choisie doit être évaluée précocement sur des arguments objectifs.

Surveiller pour adapter la stratégie thérapeutique



Obtention de notre cible thérapeutique

Surveillance rapprochée, maintien de notre objectif

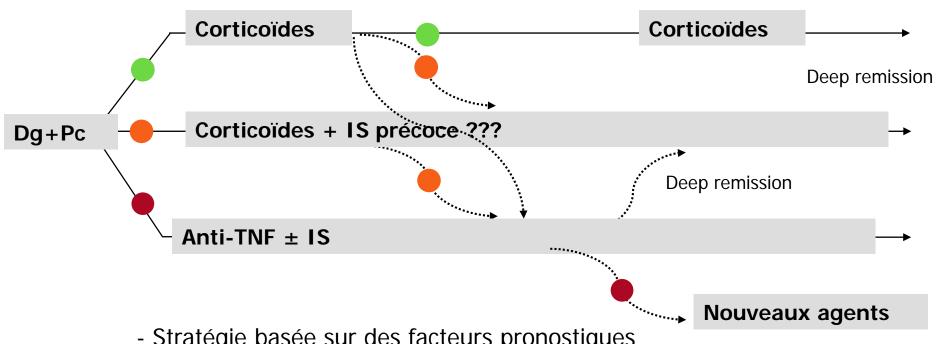
# Quels marqueurs utiliser en 2015 pour le suivi des patients ?

Marqueur	Précision	REPRODUCTIBILITÉ	RÉPONSE AU TRAITEMENT	PRÉDICTIF DU DEVENIR	Problèmes Spécifiques
Endoscopie	«Gold standard»	+	+	+	- Définition de la CM (absence d'ulcération ?)
IRM/CT*/US**	+	+	+/-	-	<ul><li>IRM préférentielle</li><li>CT : irradiation</li><li>US : opérateur-dépendant</li></ul>
CRP	+/-	+	+	-	<ul><li>Définition du seuil</li><li>Patient sans élévation de la CRP</li></ul>
Calprotectine fécale	+/-	-	+/-	+/-	<ul><li>Variabilité</li><li>Définition du seuil</li></ul>

\*CT: computedtomography

<sup>\*\*</sup>US: ultrasonography

## Vision idéale du traitement de la MC de diagnostic récent



- Stratégie basée sur des facteurs pronostiques
- Monitoring par biomarqueurs
- Nouvelles molécules
- Bon pronostic Pronostic intermédiaire Mauvais pronostic

### **Perspectives**

- La prise en charge de la maladie de Crohn précoce sera toujours plus complexe :
  - Options thérapeutiques multiples
  - Risques accrus
  - Coûts élevés
  - Traitement individualisé
- Nécessité de prise de décisions concertées par des RCP dédiées aux MICI