

Séminaires Ateliers . . . . . 21-22/09/2011

« **M**aladies **I**nflammatoires **C**hroniques **I**ntestinales »

# Thérapeutiques MICI : ECCO

S.Bouchemel , J.Mammeri , A.Bousseloub  
Hôpital Central De l'Armée

# Introductions/Généralités :

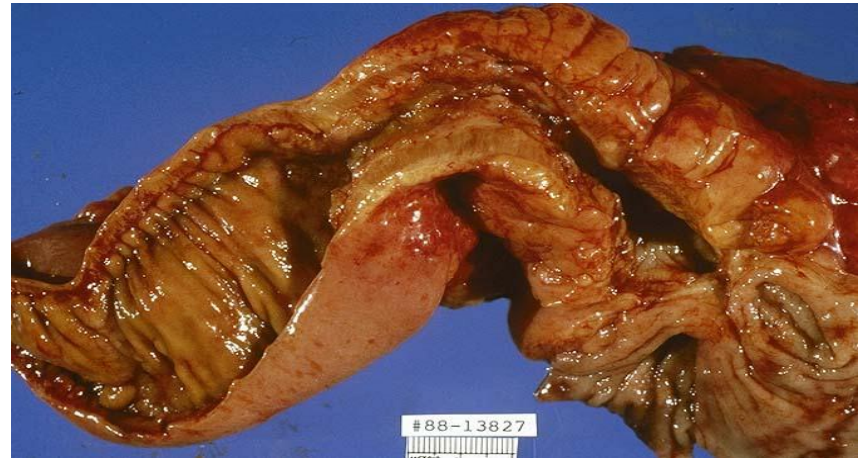
Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) :

- Inflammation chronique ou récidivante de la paroi intestinale.
- Maladies « complexes », multifactorielles et polygéniques.

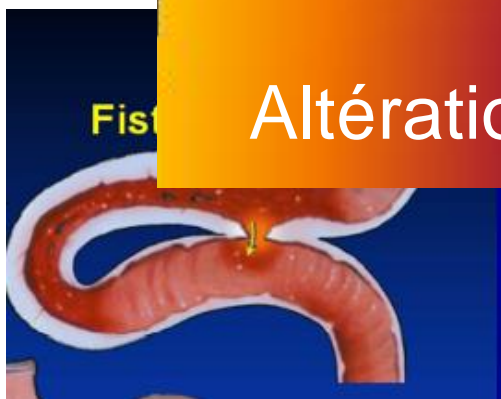
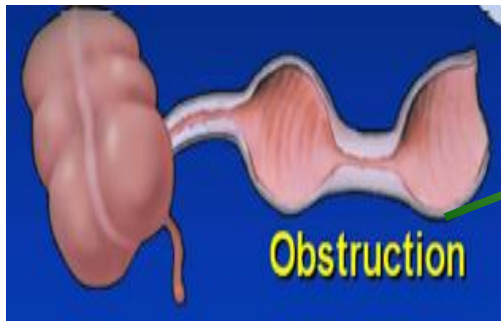


# La maladie de Crohn (1):

Inflammation Transpariétale & discontinue



## La maladie de Crohn (2):

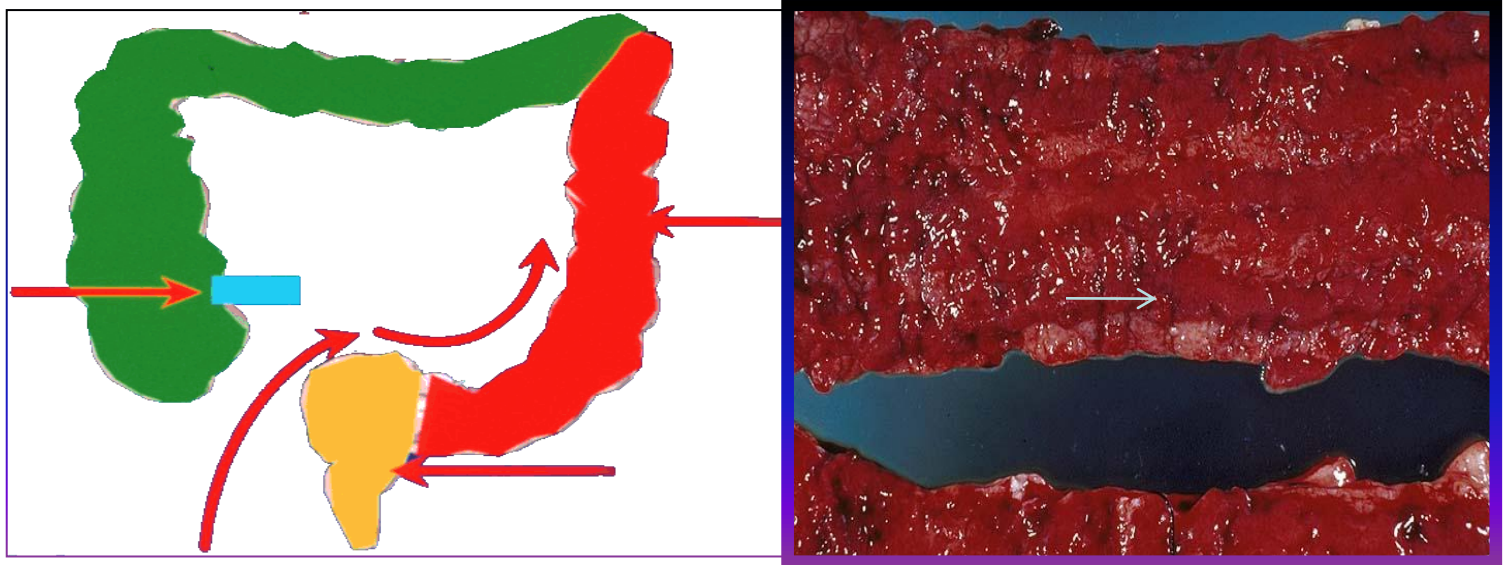


**Chirurgie  
Séquelles +++++**

**Altération Nette de la Qualité de vie ++++++**

# La Recto Colite Ulcéro-Hémorragique (1) :

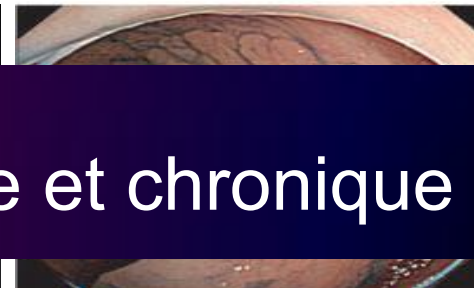
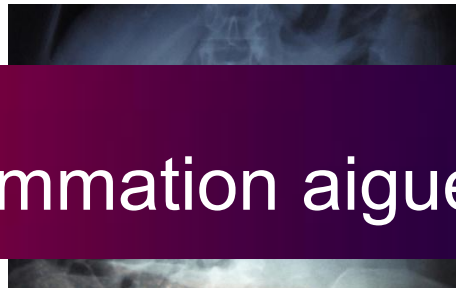
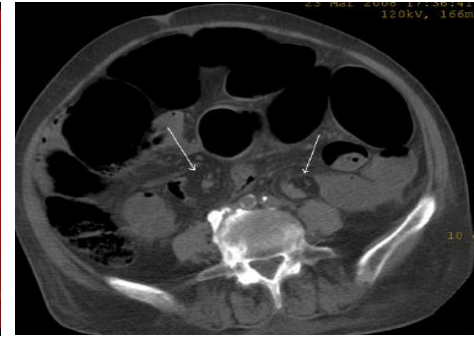
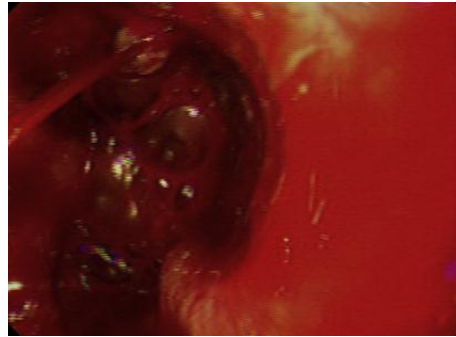
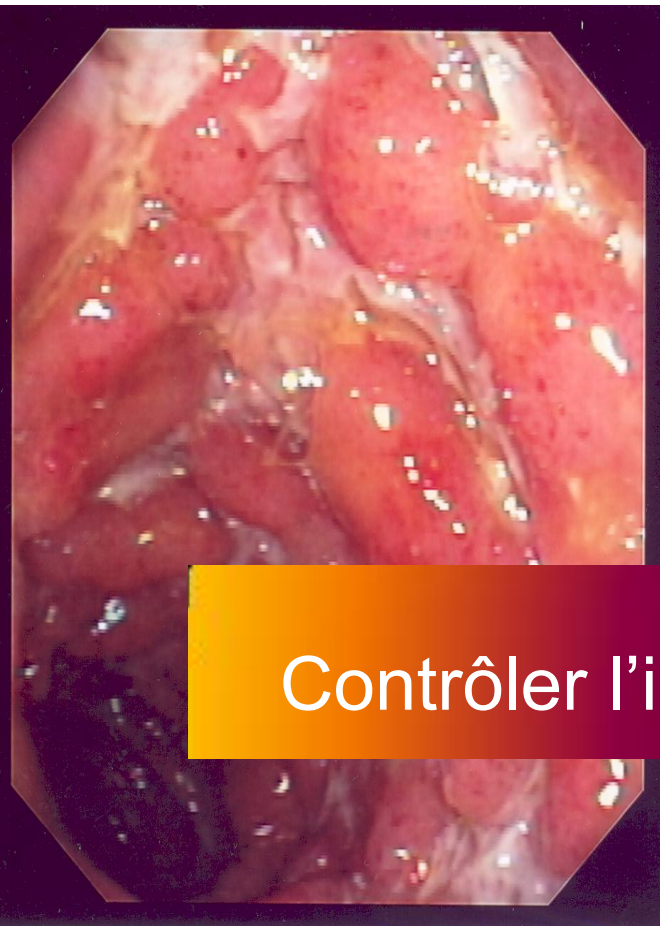
- Inflammation muqueuse



- Proctite -----Pancolite

## La Recto Colite Ulcéro-Hémorragique (2) :

Complications : Colite sévère Extensive



Contrôler l'inflammation aiguë et chronique ++

# MICI Traitements :

- MICI : Arsenal TRT +++++
- Pas de traitement Curatif (Médical ou chirurgical )
- Traitements actuels :
  - améliorer les symptômes et les lésions
  - réduire le risque de rechutes et de complications
- Choix du Traitement : rapport bénéfice-risque
- Mise a Jour régulière des Recommandations de La PEC

# MICI: Principaux Médicaments



# Les Dérivés salicylés :

## 5-ASA



- Ne font pas partie des TRT recommandés dans la MC  
( Excellente tolérance : TRT poussées minimales )
- Place majeure dans la RCH :
  - \* Trt et prévention des poussées minimales à modérées
  - \* Effet préventif du CCR : ECCO : 1.2gr/j ( risque <50%)

# Les corticoïdes:

Ex : Prednisolone : 40-60 mg/j  
Budésonide: Crohn ileo caecale ++



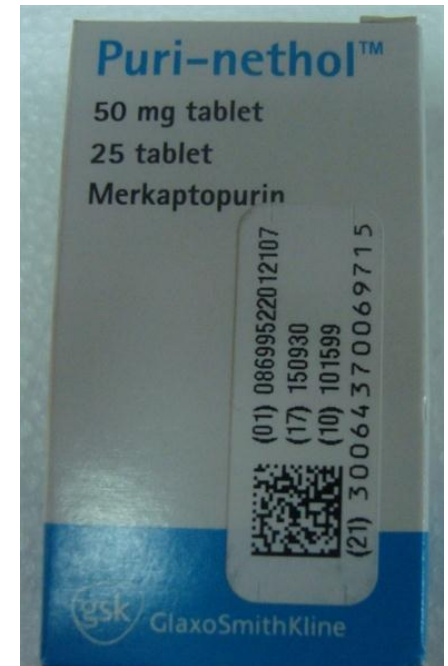
- Efficaces : poussées modérées à sévères (RCH , Crohn)
- Corticoïdes IV= La base du TRT des poussées graves de la colite
- Aucun effet en traitement d'entretien quelle qu'en soit la dose et quel qu'en soit le type
- Danger Corticoïdes :  
Cortico dépendance ,  
Complications cosmétiques , métaboliques et osseuses



# Les immunosuppresseurs :

## Azathioprine (Imurel ) le + utilisé 6-mercaptopurine (purinéthol)

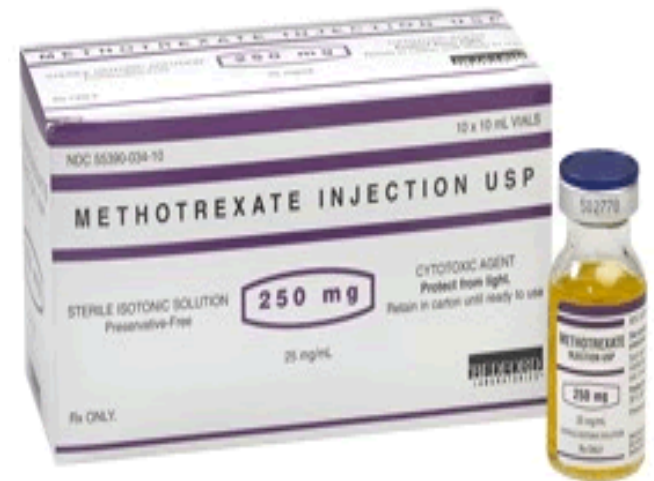
- Efficaces en traitement d'entretien ( Crohn & RCH )
- Réservés : rechutes fréquentes, poussées sévères, dépendance aux corticoïdes, lésions périnéales.
- Réponse lente :  $\geq 3$ mois, (pas d'indication dans l'urgence)
- Risques : - reprise de la MICI a l'interruption  
- Lymphomes EBV induits ( 2-3/1000 cas )
- Rapport bénéfice/risque : FAVORABLE (Imurel+++)



## Le Méthotrexate :

### Efficacité

- Bien démontrée dans la MC ( 40% rémission, bonne tolérance )
- Moins établie dans la RCH



## La Ciclosporine:

- Largement utilisée dans la RCH  
( poussées sévères si résistance ou CI aux Ctcs ,chirurgie non indispensable : efficacité 70-80%)
- Rarement utilisée dans la MC (si echec desautres TRTs )



# Anti TNF: La Révolution

( Infliximab, Adalimumab, Certolizumab )

- Occupent aujourd'hui une place importante dans l'arsenal thérapeutique des MICI
- Ont l'avantage d'une efficacité rapide, mais l'inconvénient d'une perte d'efficacité fréquente dans le temps
- Depuis leur introduction:
  - \* MC : - Augmentation de la proportion de Mdies inactives
  - Diminution du recours à la chirurgie
  - \* RCH: pas de changement notable ( 5ans de Décalage TRT )



**INFLIXIMAB**



**ADALIMUMAB**



**CERTOLIZUMAB**

# Crohn:

TRT d'attaque: 5ou 10mg/kg/j(S0,S2,S6)

Entretien: 5mg/kg/j /8sem (30-54 semaines )

## Maladie de Crohn Liminale

Réponse clinique: **90%**

Rémission: **S54: 44% IFX**, 43% Humera

## Maladie de Crohn Fistulisante

### TRT d'attaque:

- Fermeture des fistules **38-55%** (13%placebo)
- **Rechutes fréquentes**

### Entretien:

**S54: Rémission 46% INF (23% placebo)**

## Maladie de Crohn de l'Enfant

Enfants 6- 17ans  
MC active et sévère sous  
Immunosuppresseurs

### Rémission

- **S10: 90% INF (60% placebo)**
- **S54: 64% INF (56% placebo)**

# RCH

## Infliximab +++

RCH modérée a sévère

S8: réponse chez 2 mdes /3 (**61-69%**) ( 29-37% placebo)

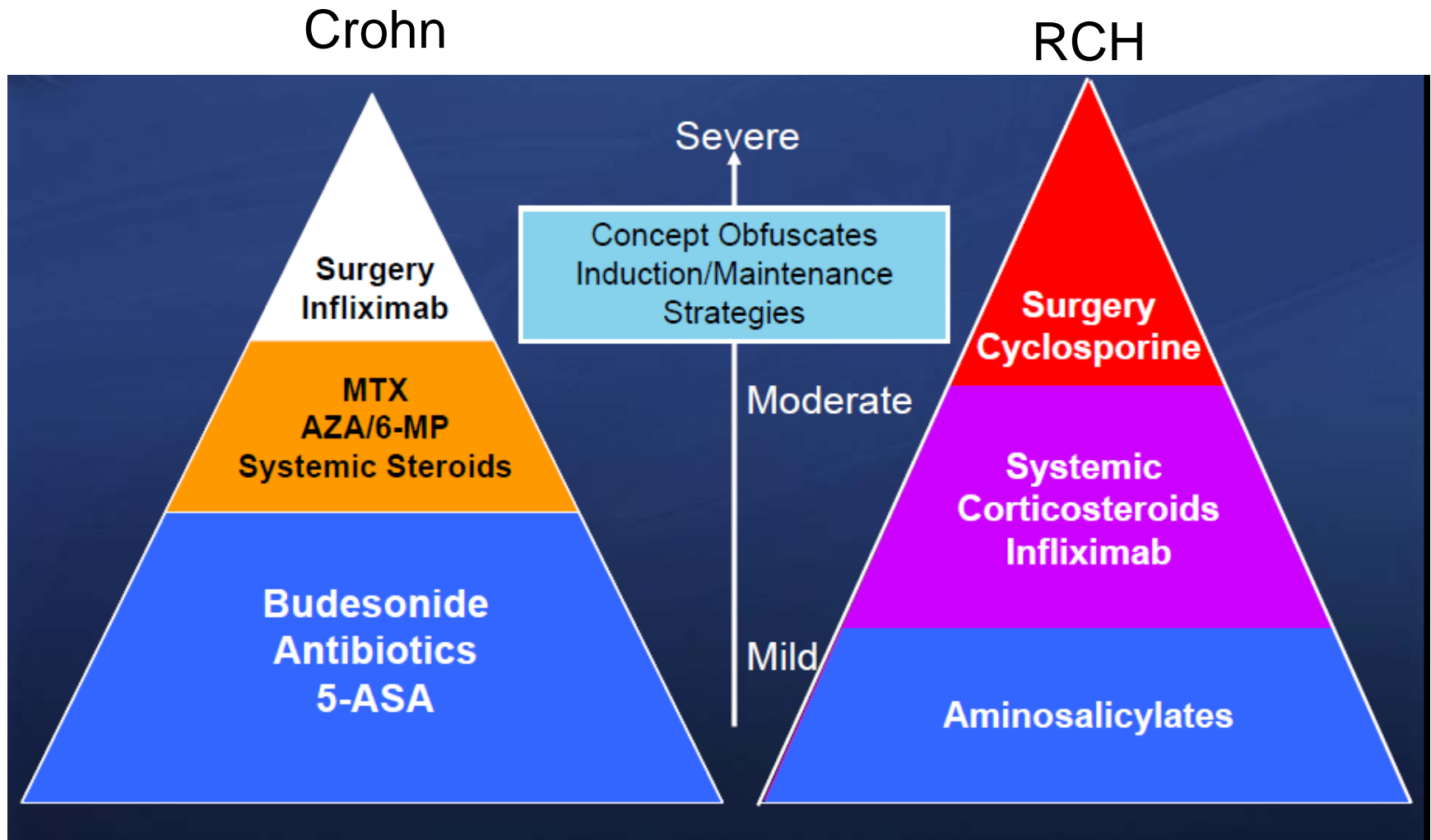
S54: **44% INF** (20% placebo)

RCH Cortico résistante

- Colectomie a 3 mois
- - **29%** sous Infliximab
- - 67% sous placebo

# MICI : Attitudes Thérapeutiques

# Attitude Classique: « Step up »



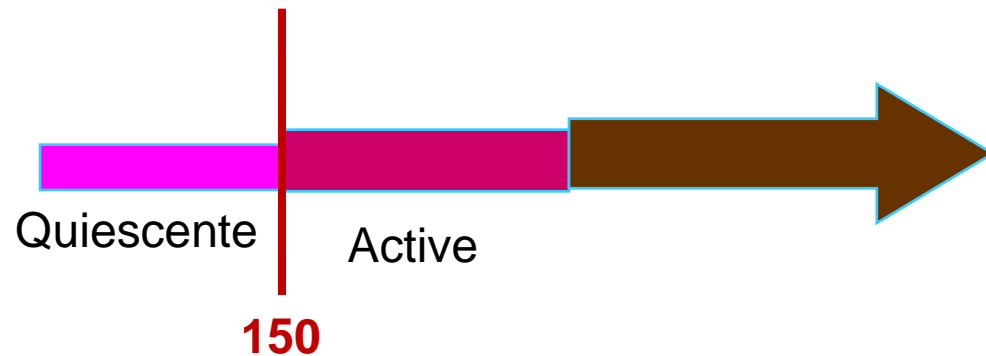
## Maladie de Crohn :

- Traitement de la poussée
- Traitement d'entretien

# Maladie de Crohn

Variable
Number of liquid stools
Abdominal pain
General well being
Extraintestinal complications
Antidiarrheal drugs
Abdominal mass
Hematocrit
Body weight

- CDAI < 150 : MC inactive
- 150 > CDAI > 300 : poussées minimales ou modérées
- 300 > CDAI > 450 : poussées sévères
- 450 > CDAI : poussées très sévères



**CDAI / Best**

# MC : Traitement de la poussée

Traitement selon la sévérité et l'étendue de la maladie :

Maladie de crohn Localisée(1) : Iléo Caecale:

Poussée  
Minime

- Budésouide : 9mg/j (rémission 92% a 7sem)
- - 5AZA : Bénéfice limité

Poussée  
Modérée

- Budésouide= TRT de choix
- Echec : Corticothérapie systémique /VO ou IV
- Non réponse: Anti TNF

Poussée  
Sévère

- En 1<sup>ère</sup> Intention: Corticoïdes (VO/IV)
- Pas de Réponse : Anti TNF , Chirurgie

## Maladie de crohn Localisée(2) :

### MC Colique

Poussée minime : Sulfalazine (4gr/j) ou CTC systémiques

Poussée modérée a sévère :Corticoides , Anti TNF +- IS

Discuter l'option chirurgicale avant d'introduire les IS et anti TNF

### MC Gastro duodénale

Pronostic moins bon

Essais insuffisants

IPP +++ ( avec Si nécessité CTC et IS )

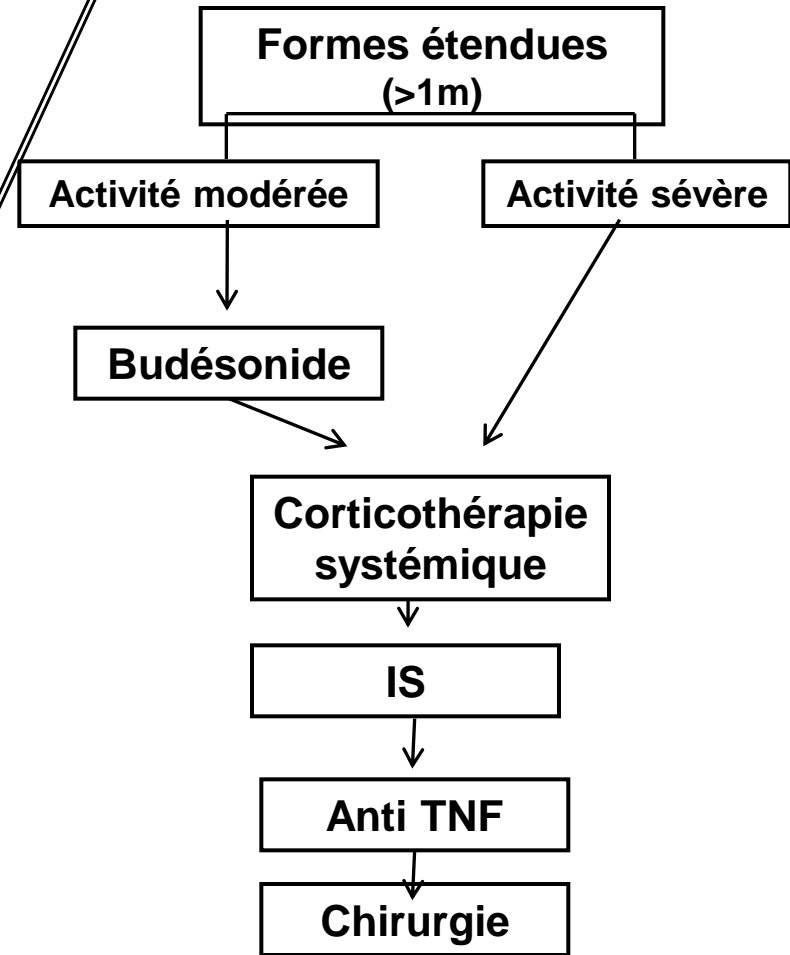
INF : forme réfractaire

Chirurgie si sténose

## Maladie de crohn Grêlique Etendue

Risque plus élevé :

- Hospitalisations +++
- Complications :sténoses, fistules et abcès
- Chirurgie



## Traitement selon le profil évolutif de la maladie :

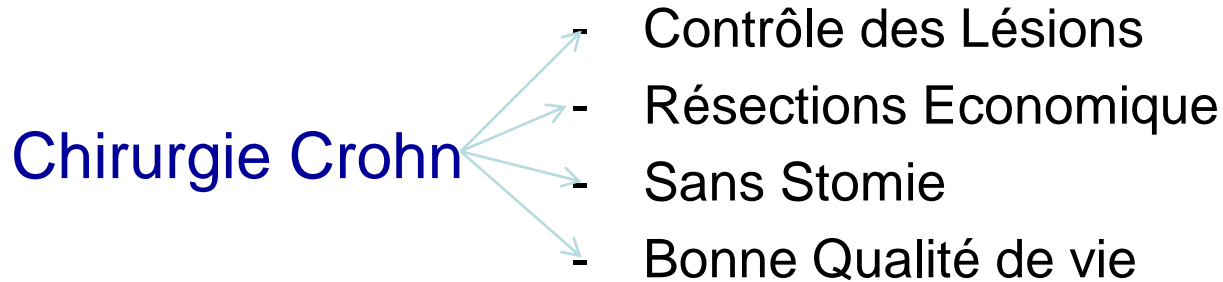
### **Rechute :**

- Introduire AZT
- Rechute sous Immunosuppresseurs :  
Augmenter les doses (en l'absence d'effets II) si non Anti TNF

### **Cortico dépendance :**

Un TR T / AZT ou MTX seul ou en association avec anti TNF

# Place de la chirurgie dans la MC:



Précédée Toujours d'un TRT Médical ++++

## Bonnes Indications:

- Echech, inefficacité ou CI trt médical
- Sténose cicatricielle symptomatique
- Dysplasie voire Kc
  
- Fistules iléo vésicale
- Fistules grêlo grêlique avec MA
- péritonite , abcés

## Mauvaises Indications:

- Chirurgie plus délétère que bénéfique
- Risque grêle court (résections étendues)
- Stomie définitive avec AAP

**A laisser en En dernier Recours**

# MC : Traitement d'entretien

Arrêt du Tabac: ++++++

Améliore l'histoire naturelle de la maladie



- Diminue le risque de récurrence , de recours à la corticothérapie et à la chirurgie

Choix du médicament :

- La présentation initiale de la maladie
- la fréquence et la sévérité des poussées
- l'étendue de la maladie
- l'efficacité et la tolérance des TRTs antérieurs
- les signes biologiques et endoscopiques d'inflammation

# La rémission a été induite par un traitement médicamenteux:

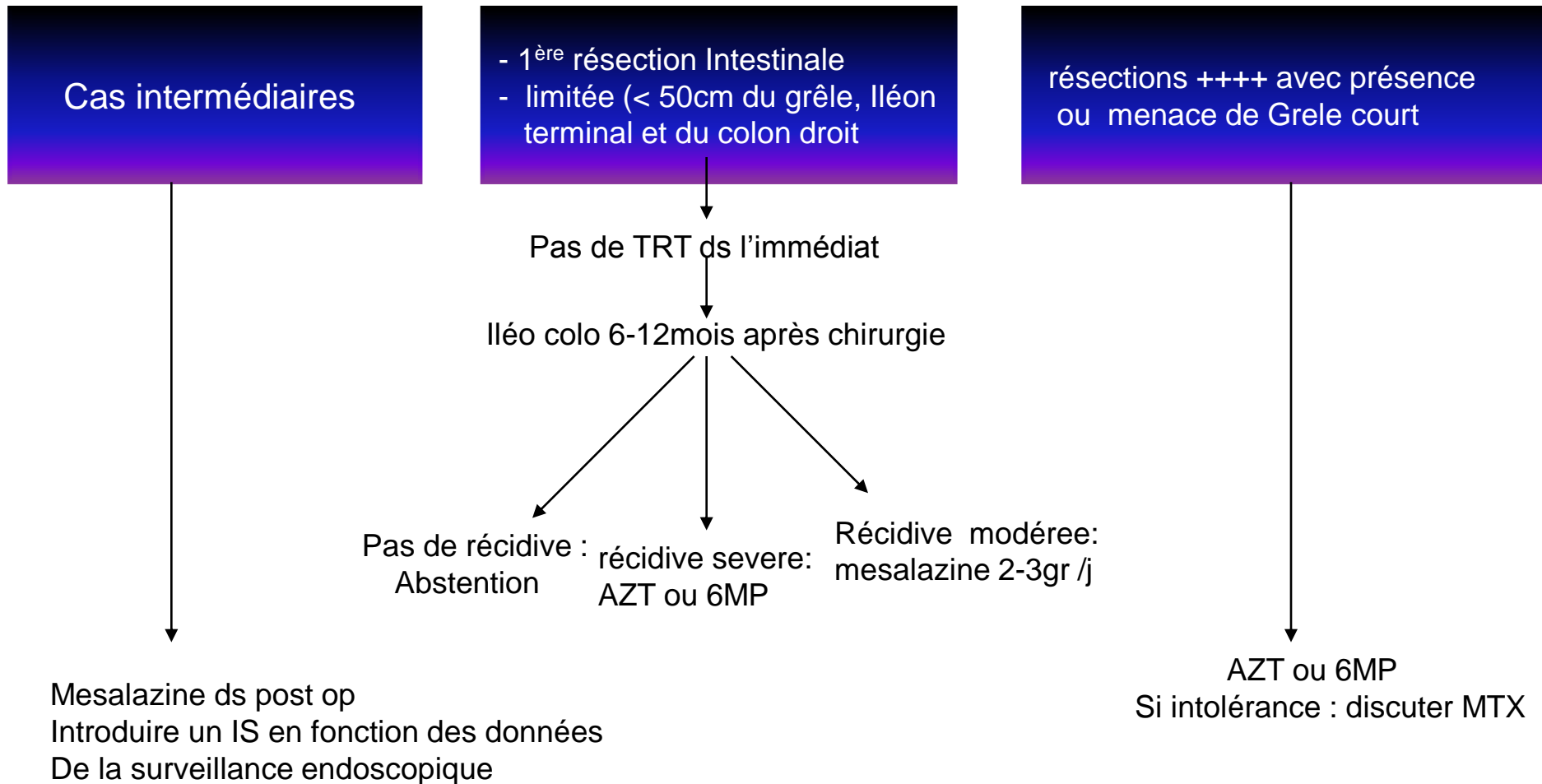
## Rémission récente :

<b>Poussée</b>	<b>Peu sévère</b>	<b>Sévère</b>	<b>Intermédiaire</b>
<b>Maladie</b>	Bénigne	Chronique active	(-)
<b>Lésions</b>	Localisée	Étendue: Jéjuno-iléale anopérinéales	(-)
<b>Rémission</b>	Sans CTC	INF	CTC
<b>Attitude</b>	Abstention	AZT; si échec MTX	Non consensuelle Injections IFx

## Rémission ancienne (plus de 2ans ):

<b>Patient ne reçoit Aucun TRT</b>	<b>Patient sous 5AZA</b>	<b>Patient sous IS</b>	<b>Patient sous injections d'inflximab</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Abstention</li><li>- IS lésions étendues</li></ul>	Interrompre le TRT	<ul style="list-style-type: none"><li>- Poursuivre le TRT</li><li>- Arrêt &gt; 4ans ??</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- &gt;1an: espacer Inject</li><li>- Introduire IS</li></ul>

# La rémission a été induite par un traitement Chirurgical:



## Durée du TRT d'entretien :

Reste à l'heure actuelle débattue.

Chez les malades en rémission « profonde », c'est à- dire sans aucun signe clinique, biologique, endoscopique et biochimique d'activité,

- Discuter l'arrêt de l'azathioprine au-delà de 4ans  
( évaluer les risques de l'arrêt)
- Chez les malades sous traitement combiné anti-TNF et immunosuppresseur , discuter l'arrêt de l'anti TNF après 1 an de rémission

## Recto colite Hémorragique :

- Traitement de la poussée
- Traitement d'entretien

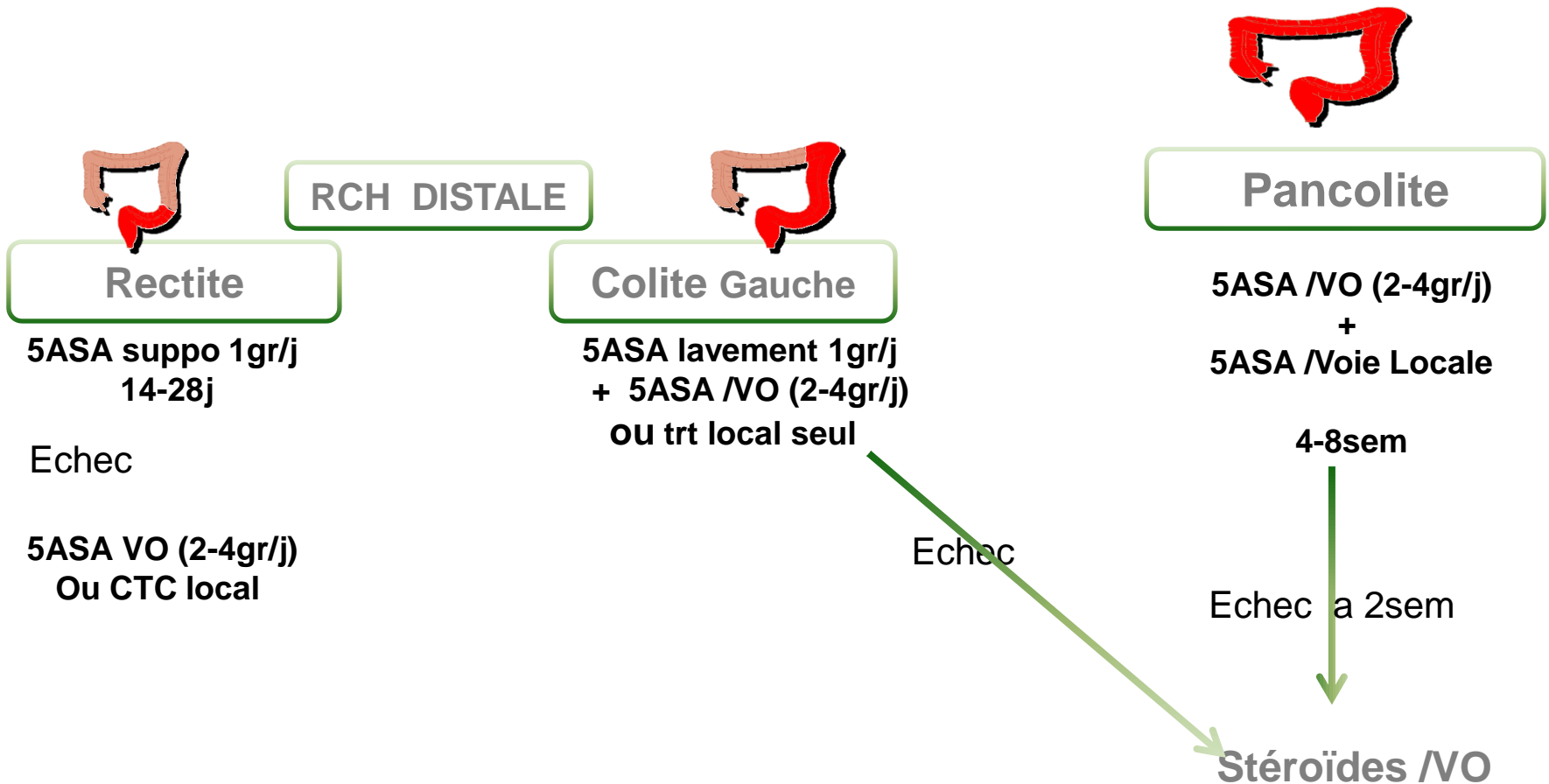
# Recto colite Ulcero hémorragique

Indice de True Love

	<b>Minime</b>	<b>Modérée</b>	<b>severe</b>
Nbre selles /J	<4	>6	>10
Sang dans les selles	Intermittent	Frequent	Continu
Temperature (C)	Nle	> 37.5	> 37.5
Pools	Nle	> 90	> 90
Hemoglobine	Nle	<75% Nle	Necessité de Transfusion
VS	< 30	> 30	> 30

# RCH : Traitement de la poussée

## 1 Poussées minimales a modérées



## 2

### Poussées Sévères :

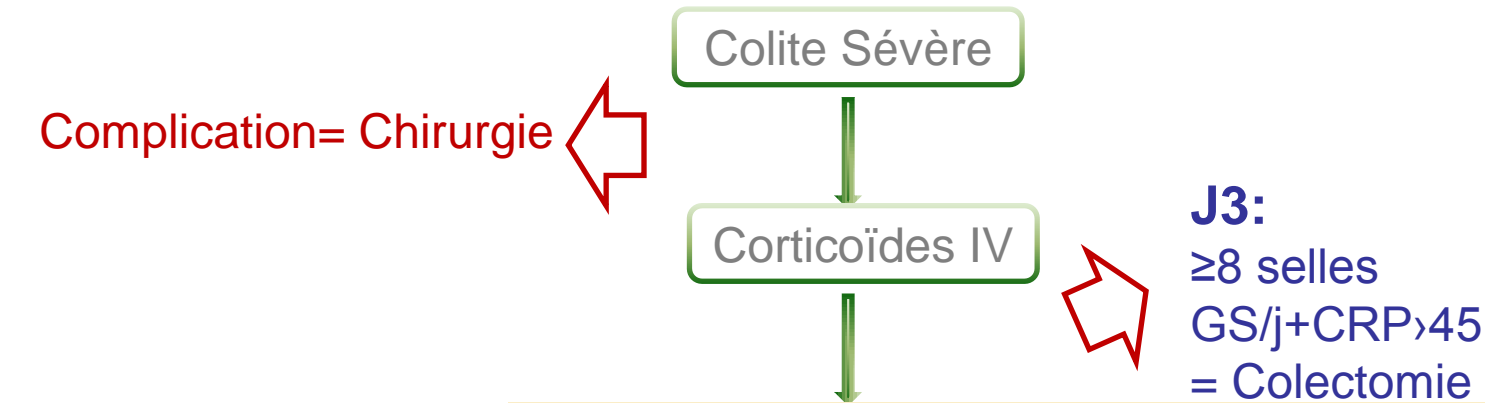
A l'exclusion

- Bilan Biologique ( FNS, CRP, VS, Electrolytes , Bilan hépatique)
- Radio ASP (éliminer une complication)

RC

- Endoscopie +- biopsies
  - \* signes endoscopiques de Gravité :
  - \* infection a Cyto mégalo virus (CMV)
- Examen des selles : culture et dosage de la toxine du C.difficile
- Bilan Infectieux : IDR , TLT , dosage du Quantiferons: Infliximab ??
- TDM abdominale si suspicion d'une complication

Complication= Chirurgie



## Lichtiger Index: A Modified Truelove and Witts Severity Index

- **21-Point Clinical Index**
  - Diarrhea (0-4)
  - Nocturnal diarrhea (0-1)
  - Visible blood in stool (0-3)
  - Fecal incontinence (0-1)
  - Abdominal pain or cramping (0-3)
  - General well-being (0-5)
  - Abdominal tenderness (0-3)
  - Need for antidiarrheal drugs (0-1)
- **Clinical response defined as score of <10 on 2 consecutive days**

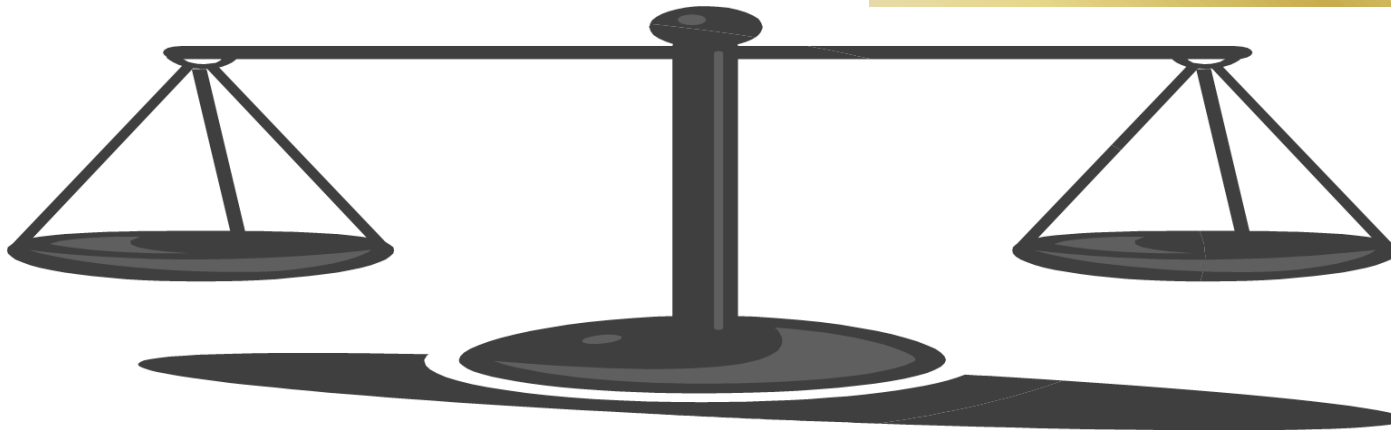
# Ciclosporine

ou

# Chirurgie ?

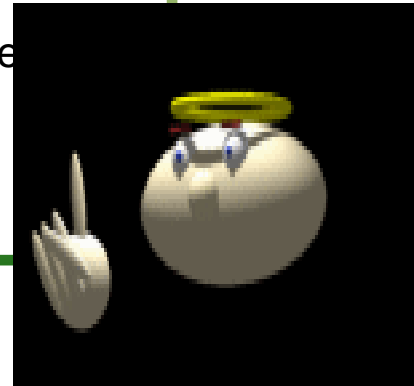
- Refus chirurgie / Malade
- Efficacité Rapide
- Chance de maintenir rémission/IS
- Résultats fonctionnels médiocres de la Chirurgie
- Anastomose iléo-anale en 2 ou 3 tps

- Effets Ilaires sévères et irréversibles de la ciclosporine
- Rechute (30-60% de colectomie a moyen terme améliorés / IS )
- Possibilité de guérison définitive de la RCH par la coloproctectomie



## Ce qu'il faut savoir : +++++

- Les mdes avec CAG ne sont pas tous de bons candidats au trt /Ciclosporine
- Les (+) graves ne peuvent pas attendre le délai d'action de ce mdt



### Malades:

- avec complication avérée ou suspectée ,
- vus tardivement au terme de plusieurs tentatives de TRTs
- maladie ancienne

relèvent de la Colectomie plutôt que de la Ciclosporine

### Malades:

- RCH de gravité Intermédiaire ,
- un Etat général conservé
- une maladie récente

sont les meilleurs candidats pour la Ciclosporine



Colite Sévère

J5= **Ciclosporine**



2-3mg/kg/j



Ciclosporinémie : 200+/- 50µg/ml



J3= Evaluation



Réponse



Pas de Réponse



Relais : Ciclosporine/VO pdt 03 mois  
Débuté en même temps qu'un IS  
(AZT, 6-Mercaptopurine )



Colectomie : J3-J7

# Traitement selon le profil évolutif de la maladie (1):

## Colite Réfractaire :

### aux stéroïdes :

maladie active malgré  
le prednisolone a 0.75mg/ kg/ j  
sur une période de 4sem



- Eliminer : CMV , KC
- DGC confirmé :
  - \* inhibiteurs de calcineurine , IS
  - \* Chirurgie
  - \* Infliximab si chirurgie non indiquée

### aux Immunosuppresseurs :

Maladie active ou en rechute en dépit  
des thiopurines a une dose appropriée  
( 2-2.5mg/ kg /j) pour AZT et 0.75 mg/ kg/ j  
pour la 6MP pdt au moins 3mois



- Confirmer le DGC
- Eliminer les cpx
- Introduire l'infx si non colectomie
- pas d'interet a maintenir les IS

## Traitement selon le profil évolutif de la maladie (2):

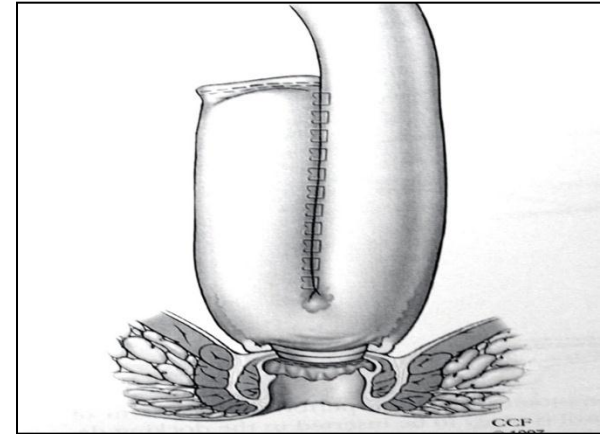
**Rechute :** Introduire AZT

Rechute sous Immunosuppresseurs : Augmenter les doses (en l'absence d'effets II)  
si non Anti TNF

# Place de la chirurgie dans la RCH:

Le traitement chirurgical est nécessaire

- En urgence: colite aiguë grave compliquée  
ou résistante au traitement médical
- A froid : formes résistantes au TRT médical  
patients à risque de cancer colorectal
- **L'anastomose iléo-anale avec réservoir en J =**  
l'intervention de référence: permet la guérison de la  
maladie en conservant la fonction sphinctérienne.
- **L'anastomose iléo rectale** : si rectum conservable ,  
patients âgés à mauvaise fonction sphinctérienne,  
doute diagnostic avec une maladie de Crohn



# RCH : Traitement d'entretien

## RCH Distale :

Rectite :



trt Local (5ASA) en  
1<sup>ère</sup> ligne



Trt combiné (oral , local )  
en 2<sup>ème</sup> ligne

Colite gauche:



## RCH Étendue:

- 5-ASA /VO à dose minimale  
(1 à 1,5 g/jour)

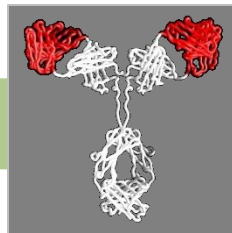


-Résistance : posologie plus  
forte

Aucune Recommandation quand a la Durée du TRT d'entretien

Le Traitement Conventionnel a-t-il changé l'histoire naturelle des MCI ?

Histoire Naturelle



Anti **TNF**

**2000**

Meilleure Connaissance

- Contrôle des Symptômes
- Rémission Clinique

- Maladie Inactive
- Pas de Corticoïdes
- Pas de Chirurgie
- Vie Normale
- Effets secondaires Minimales

## Pour la MC :

Utilisation croissante des IS et anti TNF

( médicaments favorisant la cicatrisation muqueuse )



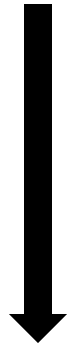
Pas de Modification de l'histoire naturelle (chirurgie chez 4 malades /5)



Utilisation tardive de ces médicaments ( après l'apparition de complications et le recours aux 1ères chirurgie )

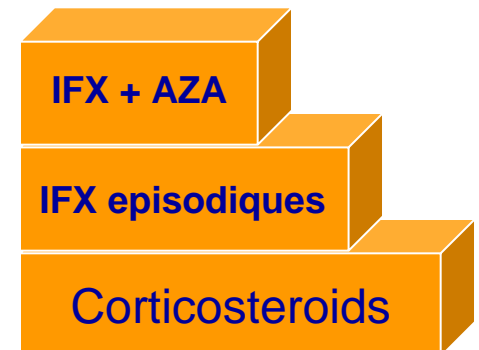
## Faut –il Traiter d’emblée tous les patients par un TRT maximum ( anti TNF +- IS) ??

Oui si risque d’évolution sévère :



Stratégie TRT descendante : « Step down »

- DGC avant 40ans
- CTC lors de la 1<sup>ère</sup> poussée
- Lésions ano-périnéales au DGC
- Forme extensive iléo colique
- Tabac actif



MC a potentiel évolutif sévère :

Arrêter le Tabac  
Budesonide / corticostéroïdes + AZA or MTX

Reponse

Arrêter les Corticoides  
Continuer les IS

Pas de réponse

Anti-TNF- $\alpha$

Response

Maintenance

Pas de réponse

Arrêter l'anti TNF

Chirurgie

## Avantages :Recul insuffisant : Mais

- Recours moindre a la chirurgie
- Meilleure cicatrisation des lésions endoscopiques

## Les Risques de cette stratégie :

- R.infectieux: (réactivation de la TBC, infections opportunités , sepsis)
- R.de lymphome (IS++++) x4
- R.d'inclure des patients qui auraient eu une évolution bénigne de la maladie au moins les 1ères années



### **Stratégie raisonnable =**

- Surveillance proche biologique et morphologique (IRM, Vidéo capsule)
- Intervention si signes de reprise clinique :
  - baisse de la ferritinémie
  - épaississement pariétal
  - Ulcérations

Pour la RCH: Stratégie ascendante toujours de mise

Le TRT Chirurgical (coloproctectomie)



baisse considérable de la mortalité : altération de la qualité de vie  
( incontinence , troubles sexuels, infertilité )



**Repousser l'option chirurgicale**

IS et les anti TNF dans la CAG et la colite chronique active  
( Colectomie a 03mois :29% vs 67% Placebo )

## Infliximab Ou Ciclosporine ?

Infliximab : Si malade sous IS

Ciclosporine : Malade naïf d'IS

- Meilleure efficacité
- Risque infectieux périopératoire moindre

# Conclusion(1) :

Les pratiques thérapeutiques des MICI ont beaucoup changé ces 10 dernières années et sont susceptibles de changer sensiblement et rapidement dans les mois/années qui viennent.

Globalement, les traitements immunosuppresseurs conventionnels et les anti-TNF sont donnés de plus en plus souvent et tôt dans la maladie .

Nous allons vers une utilisation de plus en plus restreinte des corticoïdes et vers le fait de privilégier les monothérapies pour ne pas additionner les risques iatrogéniques

# Conclusion(2) :

Des lignes thérapeutiques et leur durée dépendront des données comparées de sécurité d'utilisation, en particulier dans le domaine des infections sévères et des cancers.

La gestion de ces risques conditionne déjà beaucoup et conditionnera de plus en plus nos pratiques de soins individuelles au cours des MICI