

<sup>éme</sup>  
V Rencontre Autour Des MICI

(04/11/2010)

Rémission au Cours Des MICI

W.Menni Hôpital Central de L'Armée

# Introduction:(I)

---

## MICI :

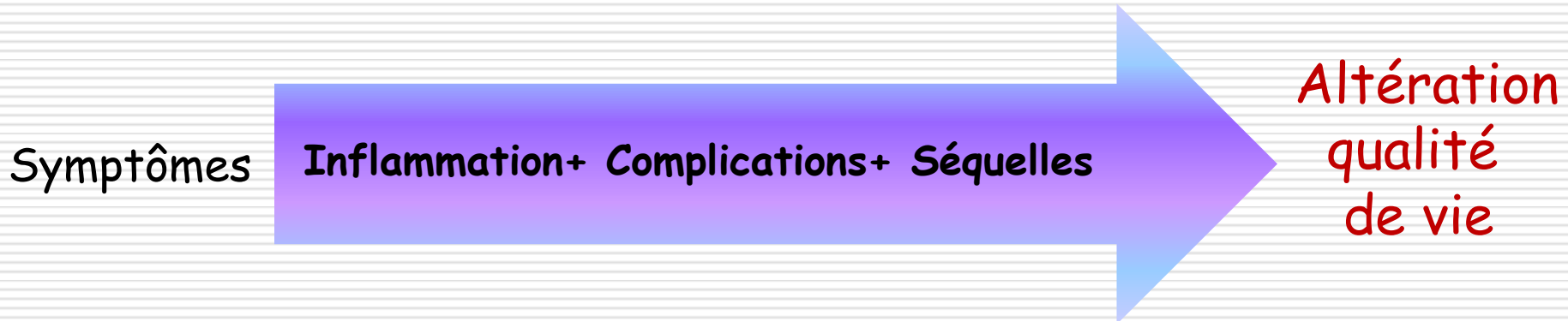
- Inflammation Chronique Et/Ou Récidivante Paroi Intestinale
  - Maladies « Complexes multifactorielles »
  - *Problème majeur en Gastroentérologie*
-

# Introduction:(II)

---

Maladie crohn :

Formes sévères , invalidantes 2/3 malades ,  
80% Population jeune



# Introduction:(III)

---

Maladie crohn : Résection intestinale  $\approx$  70%

- Sans guérison
  - Prévient pas récidence +++
  - Séquelles
-

# Introduction:(IV)

---

La RCUH      Non contrôle inflammation

## Situation Aigue:

### **Colite aigue Grave**

- \* Hémorragie massive,
- \* Colectasie ,
- \* Perforation colique

## Situation Chronique:

**cancérisation colorectale**

---

# Introduction:(V)

---

Coloprotectomie « salvatrice, curative ≈ 30%

## Conséquences :

- nombre selles augmenté , selles nocturnes
- incontinence
- dysfonctionnement sexuel
- infertilité. Taux 48% \*

Qualité de vie anormale

---

\* Waljee A Gut 2006

# Introduction: (VI)

---

- \* Connaissance histoire naturelle MICI
- \* L'avènement des « ANTI TNF »

## Objectifs thérapeutiques actuels (5 dernières années)

- ❑ Absence complète activité, évolution
- ❑ Absence résection chirurgicale
- ❑ Risques liés aux traitements minimes
- ❑ Mener vie normale

Rémission

---

---

Rémission Au Cours des MICI :

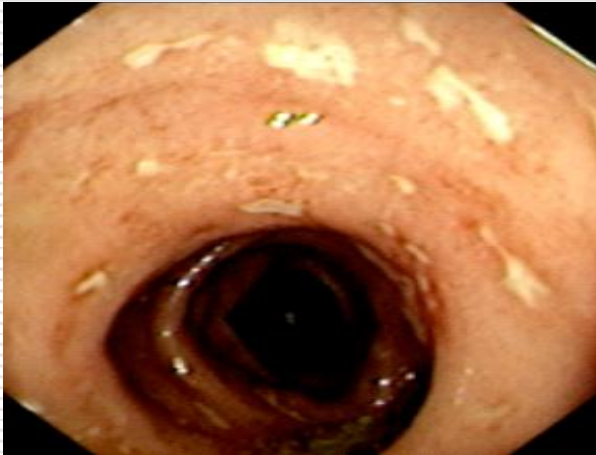
---

# Définition Rémission .....

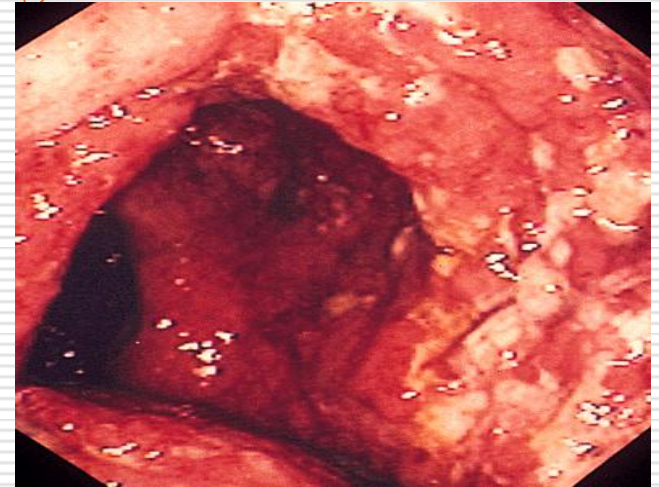
---

Elle diffère selon l'entité

MC



RCUH



# Définition de la Rémission dans la MC (I)

MC Non Opérée : Crohn's Disease activity Index

Score CDAI < 150



• *Calcul du CDAI* : les données sont recueillies sur une semaine à l'aide de la carte journalière remise au patient.

LA FICHE DE RECUEIL ORIGINAL EST UN DOCUMENT SOURCE A GARDER DANS LE DOSSIER DU PATIENT

**1. Nombre de selles liquides ou très molles :** [ ] [ ] [ ] [ ] X 2 = [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]

**2. Douleurs abdominales :** [ ] [ ] [ ] [ ] X 5 = [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]  
(0=aucune ; 1=légères ; 2=moyennes ; 3=intenses)

**3. Bien être général :** [ ] [ ] [ ] [ ] X 7 = [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]  
(0=bon ; 1=moyen ; 2=médiocre ; 3=mauvais ; 4=très mauvais)

**4. Autres éléments liés à la maladie :** [ ] [ ] X 20 = [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]  
Compter 1 pour chaque catégorie d'éléments présents et souligner l'élément présent :

- arthrite, arthralgie
- iritis, uvéite
- érythème noueux, pyoderma gangrenosum, stomatite aphteuse
- fissure, fistule, abcès anal ou péri rectal
- autre fistule
- fièvre > 38°C dans la dernière semaine

**5. Prise d'antidiarrhéïques :** [ ] [ ] X 30 = [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]  
(0 = non; 1 = oui)

**6. Masse abdominale :** [ ] [ ] X 10 = [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]  
(0 = absente; 2 = douteuse; 5 = certaine)

**7. Hématocrite :** Hématocrite<sup>1</sup> = [ ] [ ] [ ] %  
Ajouter ou soustraire selon le signe : Hommes : 47 - Hte = [ ] [ ] [ ] X 6 = [ ] [ ] [ ]  
Femmes : 42 - Hte = [ ] [ ] [ ]

**8. Poids :**  
Poids théorique<sup>1,2</sup> [ ] [ ] [ ] [ ] - Poids actuel<sup>1</sup> [ ] [ ] [ ] [ ] x 100 = [ ] [ ] [ ] [ ] X 1 = [ ] [ ] [ ] [ ]  
Poids théorique<sup>1,2</sup> [ ] [ ] [ ] [ ]

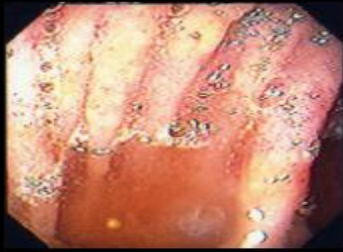
**TOTAL** CDAI = [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]

# Définition de la Rémission dans la MC (II)

MC Opérée: Résection iléo coecale : **Classification.RUTGEERTS**

Iléon Sus anastomotique

Rutgeerts 0



Absence de lésions

Rutgeerts 1



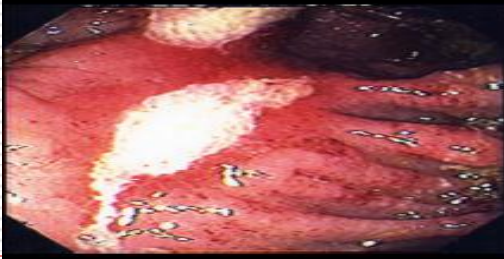
Ulcérations iléales peu nombreuses < 5

Rutgeerts 2



Ulcérations aphtoides multiples  $\geq 5$

Rutgeerts 3



Iléite aphtoise diffuse

Rutgeerts 4



Iléite aphtoise + ulcération, nodule , sténose

## Définition de la Rémission dans la RCH:

---

### European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis

Remission is defined as complete resolution of symptoms and endoscopic mucosal healing

# Rémission au cours des MICI :

---

## Rémission Spontanée (1)

- - Séries rétrospectives (avant IS, Anti TNF)
- Essais thérapeutiques/ placebo
- Epidémiologie rare

- 1/National cooperative Crohn's Disease study  
77 patients en poussée, TRT placebo

Rémission (CDAI <150) **26%** : 17<sup>o</sup> semaine  
**18%, 12%** : respectivement 1 an, 2 ans

# Rémission au cours des MICI :

---

## Rémission Spontanée (2)

- Cohorte hospitalière 273 Malades, MC
  - 28%** Maladie quiescente sans TRT ( Suivi : 25,7 ans)
  - 19%** perdus de vue

# Médicaments MICI

---

- \* n'est que suspensif
- \* ne guérit pas la maladie

## ANTI-INFLAMMATOIRES

Dérivés 5-aminosalicylés  
Corticoïdes

## IMMUNOSUPRESSEURS

- Azathioprine : imurel\* (cp)
- 6-mercaptopurine (6-MP) : Purinethol\* (cp)
- Methotrexate (im/sc, cp)
- Ciclosporine

## BIOETHERAPIES : anti-TNF

Infliximab (Rémicade®)  
Adalimumab (Humira®)

## ANTIBIOTIQUES

- Métronidazole
- Ciprofloxacine

## Rémission Sous Antibiotiques :

---

### \*Métronidazole:

- TRT des complications septiques et des complications anopérinéales de la MC
- TRT des pochites après AIA ( RCH)
- Limites : Toxicité Neurologiques paresthésies 50%cas

### \*Ciprofloxacine: Alternative au Metronidazole

---

## Rémission Sous Dérivés Salicylés :

### Maladie de crohn : Pas d'intérêt thérapeutique

**Table 6.1** Placebo-controlled trials of mesalazine for maintenance of medically induced remission in Crohn's disease.

Author [ref.]	Year	Number of patients	Dosage (g/j)	Duration (months)	Relapse rate (%)			Comment
					5-ASA	Placebo	P	
IMSG <sup>124</sup>	1990	248	1.5	12	8	31	0.053	
Bresci <sup>125</sup>	1991	38	1.6	36	80	94	NS	Not strictly randomized
Brignola <sup>126</sup>	1992	44	2	4	52	59	NS	
Prantera <sup>127</sup>	1992	125	2.4	12	34	55	0.02	
Gendre <sup>128</sup>	1993	161	2	24	47	42	NS	Low risk
					55	71	<0.003	High risk <sup>a</sup>
Arber <sup>129</sup>	1995	59	1	12	27	55	< 0.05	
Thomson <sup>130</sup>	1995	286	3	12	27	31	NS	I+C
					40	26	NS	I
Modigliani <sup>131</sup>	1996	129	4	12	62	64	0.05*	*For steroid weaning
De Franchis <sup>132</sup>	1997	117	3	12	58	52	NS	
Sutherland <sup>133</sup>	1997	293	3	11.5	25	36	NS	I+C
					21	41	0.02	
Mahmud <sup>134</sup>	2001	328	2	12	48	45	NS	Olsalazine compared to placebo in ileocolonic Crohn's disease

IMSG: International Mesalazine Study Group. I: ileal C: colonic.

<sup>a</sup> Remission <3 months.

# Rémission Sous Dérivés Salicylés:

## Recto colite hémorragique

### TRT topique et/ou général Amélioration endoscopique ± cicatrisation histo

**Table 5.4** Placebo-controlled trials of newer aminosalicylates for active UC

	<i>n</i>	Dose, g (n)	Weeks	Remission (unless otherwise stated)	Ref
<i>Asacol®</i>					
Schroeder 1987	87	4.8 (38), 1.6 (11), 0 (36)	6	24% vs 5% (4.8 vs 0, $p=0.047$ )	140
Sninsky 1991	158	2.4 (53), 1.6 (53), 0 (52)	6	Response 49% vs 23% (2.4 vs 0, $p=0.004$ )	141
<i>Balsalazide</i>					
Salix (unpublished)	180	6.75 (72), 4.5 (73), 0 (35)	4	Response 45% vs 45% (6.75 vs 0, ns)	27
<i>MMx mesalazine</i>					
Lichtenstein 2007	280	4.8 g × 1 (94), 1.2 g × 2 (93), 0 (93)	8	29% vs 13% (4.8 g × 1 vs 0, $p=0.009$ )	23
Kamm 2007	343	4.8 g × 1 (85), 2.4 g × 1 (84), 0 (86) Asacol 0.8g × 3 (86)	8	41.2% vs 40.5% vs 22.1% vs 32.6% (4.8g × 1 vs 0, $p=0.007$ )	24
<i>Pentasa®</i>					
Hanauer 1993	374	4 (95), 2 (97), 1 (92), 0 (90)	8	29% vs 12% (4g vs 0, $p=0.0012$ )	142
<i>Olsalazine</i>					
Meyers 1987	66	3 (15), 1.5 (16), 0.75 (15), 0 (20)	3	Improvement 50% vs 16% (3 vs 0, $p=0.055$ )	143
Hetzel 1988	30	2 (15), 0 (15)	8	Improvement 40% vs 11% ( $p=0.11$ )	144
Feurle 1989	105	2 (52), 0 (53)	4	Improvement (ns, no absolute numbers)	145
Zinberg 1990	15	3 (7), 0 (8)	4	Improvement (4/7 vs 0/8, $p<0.05$ )	146
<i>Rowasa®</i>					
Sutherland 1990	136	4 (47), 2 (45), 0 (44)	6	Improvement 45% vs 18% (4 vs 0, $p<0.05$ )	147

## Rémission Sous Corticostéroïdes:

Principale arme thérapeutique (2010)  
Contrôle signes d'activité clinique MICI  
Réponse > 60% \*

### Crohn:

- Rémission  $\frac{1}{4}$  patients \*\*
- Amélioration endoscopique  
30% rémission clinique

### RCH:

Cicatrisation muqueuse 50 à 60%  
durée limitée

+++ (Effet anti prolifératif freinant régénération tissulaire )

**Approche thérapeutique actuelle = Epargne de corticoïdes**

\*Summers R.W NCCDS GE 1979

\*\* ECCO Journal of Crohn's and Colitis (2010) 4, 28-62

## Rémission Sous Immunosuppresseurs (1) :

Thio purines (AZA, 6 MP):

Recul 40 ans

Maladie de Crohn

Méta-analyses / Séries rétrospectives .....1

Succès = rémission cli + sevrage corticoïdes: 41-96% à 1 an

Chiffre réel **50%** (échec 30 à 40% ,intolérance 10 à 20%)

**Cicatrisation lésions endoscopiques + histologiques** Iléales 40% ....2  
Coliques 70% ...3

1/Person DC. Ann Intern Med 1995

2/D'haens. Gastroentérolgy 1997

3/D'haens. Gastrointestinal endosc 1999

## Rémission Sous Immunosuppresseurs(2) :

- . Malades sous thiopurines en rémission Taux rechute 5 à 10% / an
- . 2/3 rechutent après arrêt à 5 ans

**Table 6.5** Placebo-controlled trials of azathioprine (AZA) or mercaptopurine (MP) for maintenance of medically induced remission in Crohn's disease.

Author [ref.]	Year	Nb of patients	Drug (mg/kg/day)	Duration (months)	Relapse rate (%)			Randomized patients
					AZA	Placebo	p or 6-MP	
Willoughby <sup>164</sup>	1971	10	AZA (2.0)	6	20	60	<0.05	Steroid-dependent patients
Rosenberg <sup>165</sup>	1975	20	AZA (2.0)	9	20	50	<0.01	
O'Donoghue <sup>166</sup>	1978	51	AZA (2.0)	12	5	41	<0.05	
Summers <sup>23</sup> (NCCDS) (part I, phase 2)	1979	19	AZA (2.5)	9	16	25	NS	Patients who achieved remission after 17 weeks
Summers <sup>23</sup> (NCCDS) (part II)		151	AZA (1.0)	24	–	–	NS	
Candy <sup>114</sup>	1995	63	AZA (2.5)	12	58	93	<0.001	Patients with inactive disease
Markowitz <sup>168</sup>	2000	55	MP (1.5)	18	9	47	0.007	
Lémann <sup>117</sup> (GETAID)	2005	83	AZA (1.7)	18	8	21	NS (non-inferiority design)	Patients with active disease. Induction of remission with a 3-month course of prednisone Children with newly diagnosed Crohn's disease; induction with prednisone Patients in remission on azathioprine >42 months (withdrawal study)

## Rémission Sous Immunosuppresseurs(3) :

### Thiopurines (AZA, 6 MP):

RCH

-Implication thérapeutique 2000(analogie résultats corhn)

-Etudes récentes (2004)

- **Rémission clinique + cicatrisation muqueuse: 53%**
- Récidive à 5 ans après arrêt traitement = 65%

Résultats: crohn  $\Xi$  RCH

Thiopurines TRT efficace Rémission soutenue MICI

## Rémission Sous Immunosuppresseurs(4) :

---

### Methotrédiate :

Réservé aux échecs et intolérance des thiopérines

Indication élective maladie de crohn

Rémission obtenue : **39%**

## Rémission Sous Immunosuppresseurs(5) :

### Ciclosporine:

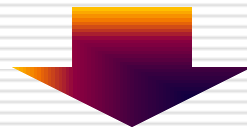
- Indication RCH Poussée sévère et/ou cortico résistante
- Réponse Clinique +/- Endoscopique **80%** (4- 7 J)
- TRT ponctuel 03 mois + Association thiopurines
- Repousse Chirurgie **50%** a 1an

Table 5.1 Case series of tacrolimus for steroid-refractory ulcerative colitis, compared to a case series of ciclosporin therapy in similar patients

Series	n	Response	Colectomy at			Ref
			1-3mo	1 year	2 year	
Ciclosporin (iv 4 mg/kg, then oral)	76	56/76	10/76	16/76	16/76	64
Tacrolimus iv 0.01/oral 0.2 mg/kg	38	18/38	3/38	12/38	19/38	70
Tacrolimus iv 0.01 mg/kg	23	22/23		2/23	3/23	71
Tacrolimus oral 0.15 mg/kg	9	9/9	1/9	-	3/9	72

# Rémission Sous Anti TNF (1) :

1995----- TRT MC Anti TNF (Biothérapie )



**Infliximab , Adalimumab , Certolizumab USA**

## Révolution TRT MICI (Réfractaires CTC ,IS)

	<u>AMM</u>	<u>(8 larges essais randomisés /placebo)</u>
<b>MC luminale</b>	1999/2003	2 Infliximab
	2008	2 Adalimumab
<b>MC Fistulisante</b>	2003	2 (Infliximab)
<b>RCH</b>	2006	2 RCH (Infliximab)

## Rémission Sous Anti TNF (2) :

### Maladie de crohn

- 1/ Réponse clinique rapide = 60% = Cortico stéroïdes  
Rémission a 06 Mois 40 , 50 % / 20% Placebo
- 2/ Cicatrisation Muqueuse endoscopique  
(4sem 95% Ulcérations coliques et 75% Iléon )
- 3/ Réduction nombre d'Hospitalisations :  
13, 9% H Sous Placeb et 5,9% H sous anti TNF (1An)
- 4/ Réduction Recours Chirurgie :  
2,9% Sous anti TNF sont opérés / 7,4% Placebo (1an)

## Rémission Sous Anti TNF (3) :

### RCH

- Induction et Maintien Rémission \*
  - 8S **65%** Réponse clinique / **30%** Placebo
  - 30 Sem **50%** Réponse / **25%** Placebo
  - 1An **45%** Réponse / **20%** Placebo
- Taux d'hospitalisation a 1an \*\*
  - 20%** Sous anti TNF / **40%** Placebo
- Réduction taux de colectomie a 1 an \*\*
  - 14%** colectomie sous Placebo / **09%** Colectomie sous anti TNF

\* Rutgeerts NEJ Med 2005

\*\* Sandborn w j GE 2009

## Rémission Sous Anti TNF (4) :



### Anti TNF en pédiatrie

- \* Début précoce efficacité durable
- \* Effet favorable croissance et développement pubertaire
- \* Précaution (éviter association AZA)



### Anti TNF et Grossesse

- \* Pas de passage trans placentaire
- \* Pas de complications Gsse ou périnatale
- \* Pas d'aug d'anomalies congénitales
- \* Immunité du NNE: pas de modifications notables

## Rémission Sous Anti TNF (5) :

Tolérance des anti TNF (Moyen / Court terme : **5ans** )

### \* Meta analyse (21 essais R/MC (5356 Patients )

Evaluation efficacité /Tolérance

Pas d'  de Kc solides et /lymphomes

· Infections sévères (3-4% etudes)

· Décès

### \* Centre référent Belge : Etude cas temoins

734 Mdes (MC , RCH ) Infliximab suivi 58 mois

Taux d'E II sévères Identique (13% anti TNF , 19% placebo )

Pas de différence : Mortalité /Kc

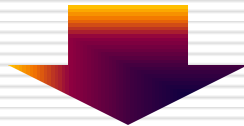
Infections sévères (2TBC a IDR -)

## Rémission Sous Anti TNF (6) :

---

### Résultats : (1 Décennie)

- Sevrage en CTC
- Cicatrisation muqueuse rapide et durable
- Réduction du nombre d'hospitalisations
- Diminution du recours à la chirurgie
- Amélioration de la qualité de vie (IBDQ)



## Rémission Profonde

---

# Rémission au cours des MICI :

---

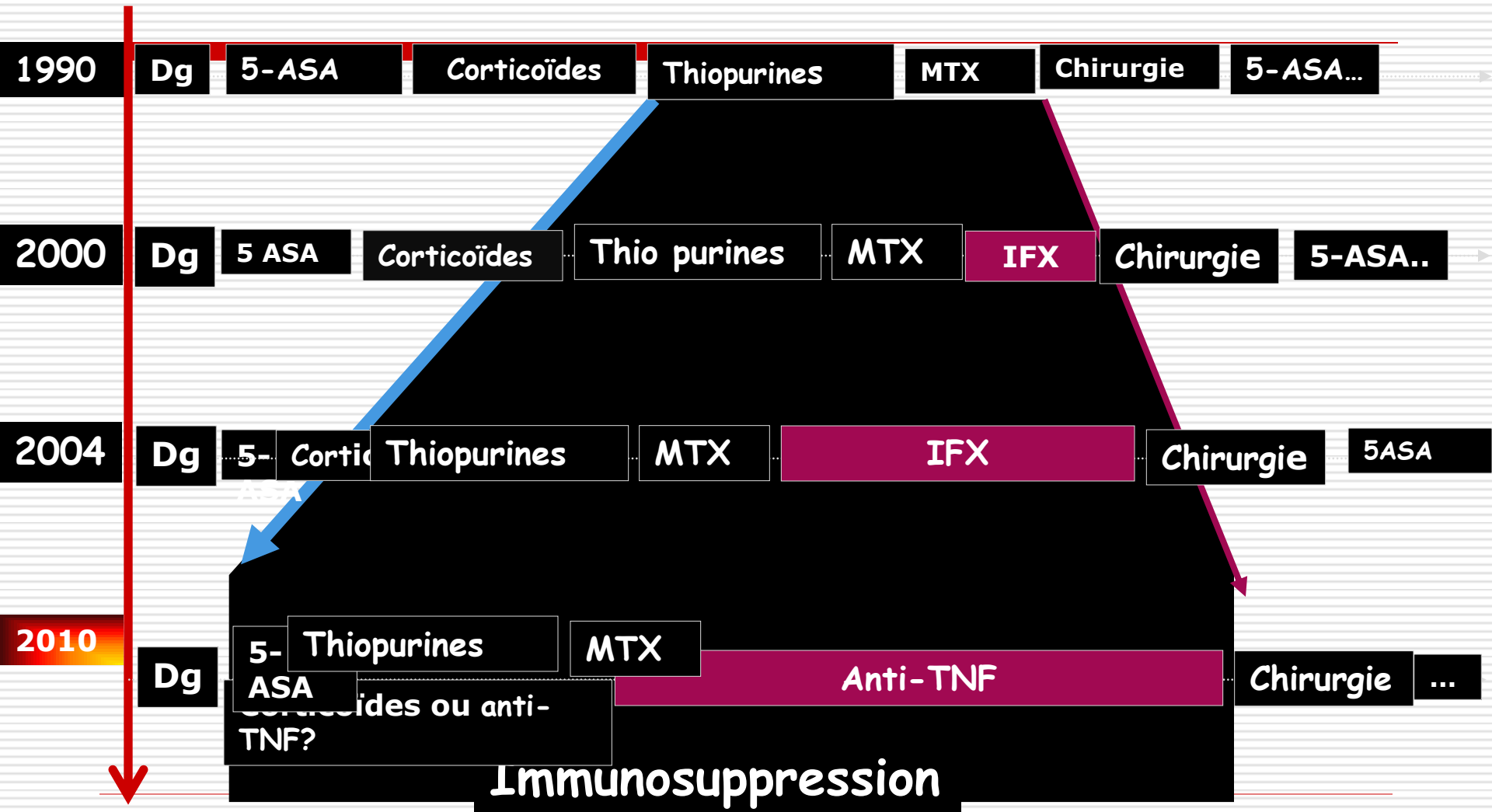
Contrôle profond des MICI

Cicatrisation muqueuse endoscopique  
(non consensuelle MC non opérée )

Combinaison agent thérapeutique a  
différents mécanismes d'action  
thiopurines **anti TNF**

Modification de l'histoire naturelle ?  
( TRT Suspensif )

# Place prise par les anti-TNF aujourd'hui



# Conclusion:(I)

---

## Rôle du Gastroentérologue :

- Identifier précocement patients a risque maladie sévère
  - Recul Effets Secondaires des anti TNF Au long cours  
Méconnu
-

# Conclusion:(II)

---

