



Anti-TNF et LAP de la MC

Quels résultats ?

Pour quels malades ?

Combien de temps ?

Professeur Marc-André BIGARD

CHU de Nancy

Fistules de la maladie de Crohn

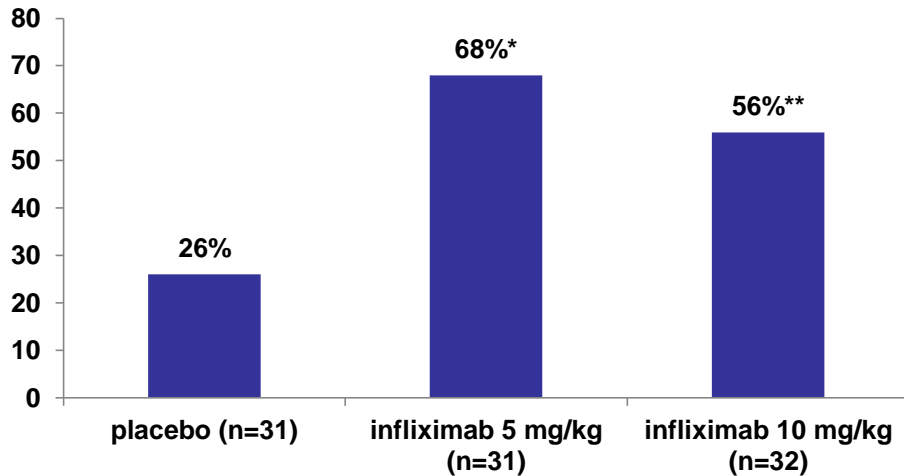
- Infliximab : premier médicament démontré actif pour fermer les fistules de la maladie de Crohn par essai randomisé versus placebo
- Nombreuses questions non résolues :
 - Pour quels malades ?
 - Monothérapie ou association à un immunosuppresseur ?
 - Monothérapie ou traitement combiné avec une chirurgie ?
 - Si succès, quand arrêter le traitement ?

Fistules de la maladie de Crohn

Données de la littérature : infliximab

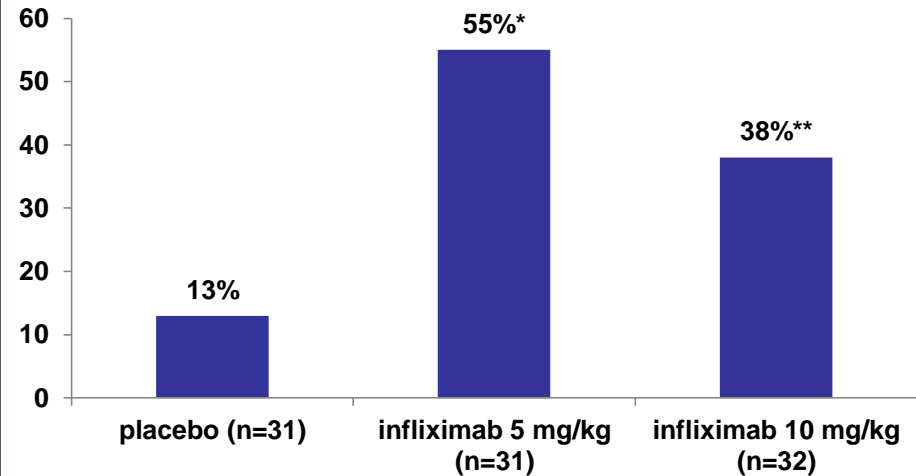
Infliximab : seul anti-TNF avec AMM spécifique
(induction de la réponse)

amélioration des fistules (S4)



*p=0.002
**p=0.02

fermeture complète (S4)

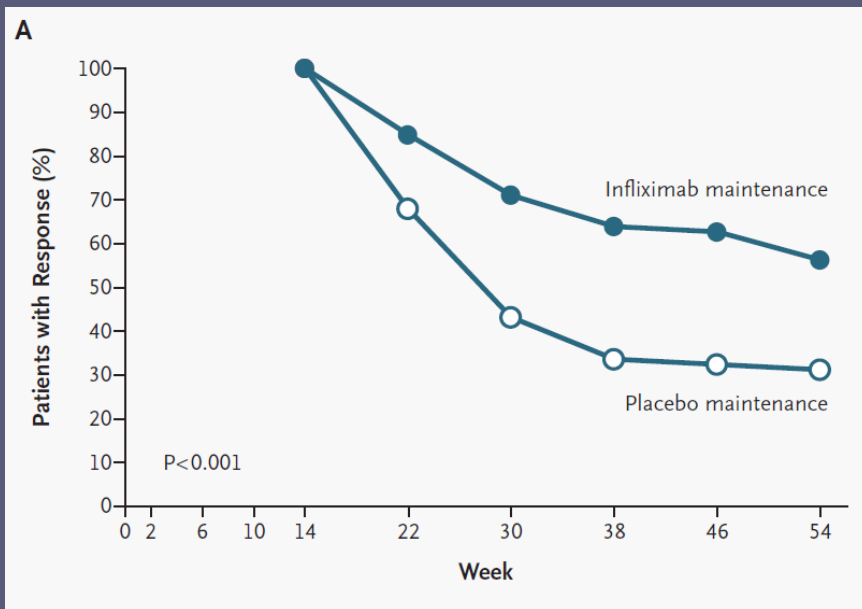


*p=0.001
**p=0.04

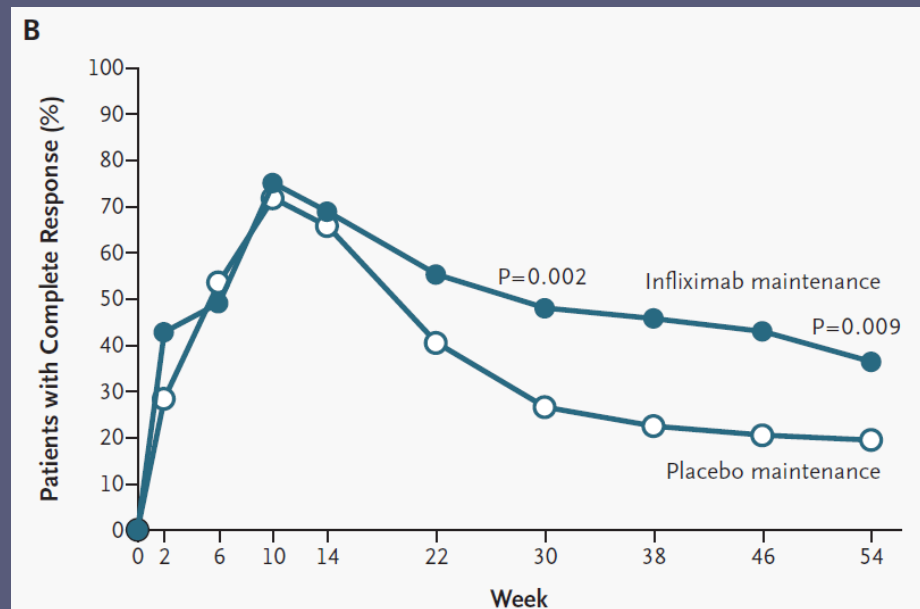
Fistules de la maladie de Crohn

Données de la littérature : infliximab

Infliximab : seul anti-TNF avec AMM spécifique
(maintien de la réponse)



Temps écoulé jusqu'à la perte de la réponse parmi les patients répondeurs lors de la randomisation

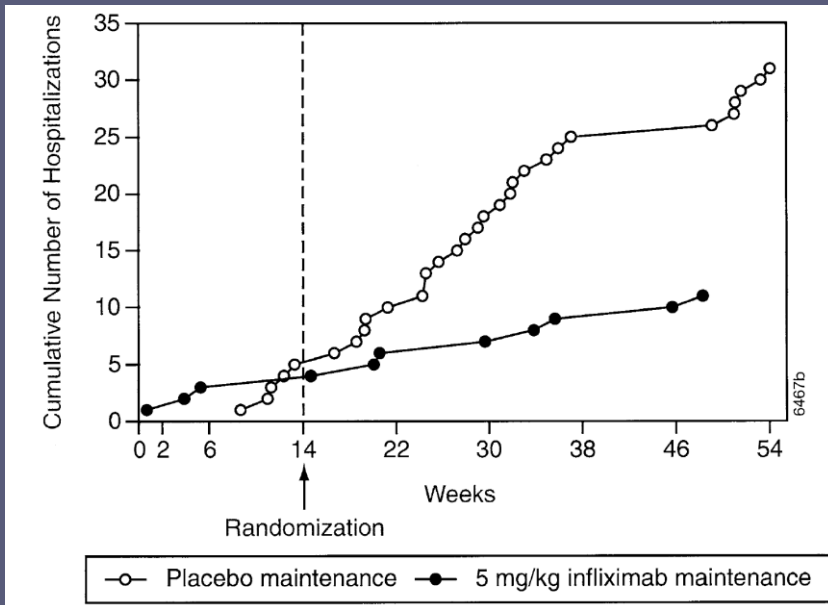


Pourcentage de patients avec une réponse complète à chaque visite parmi les patients répondeurs lors de la randomisation

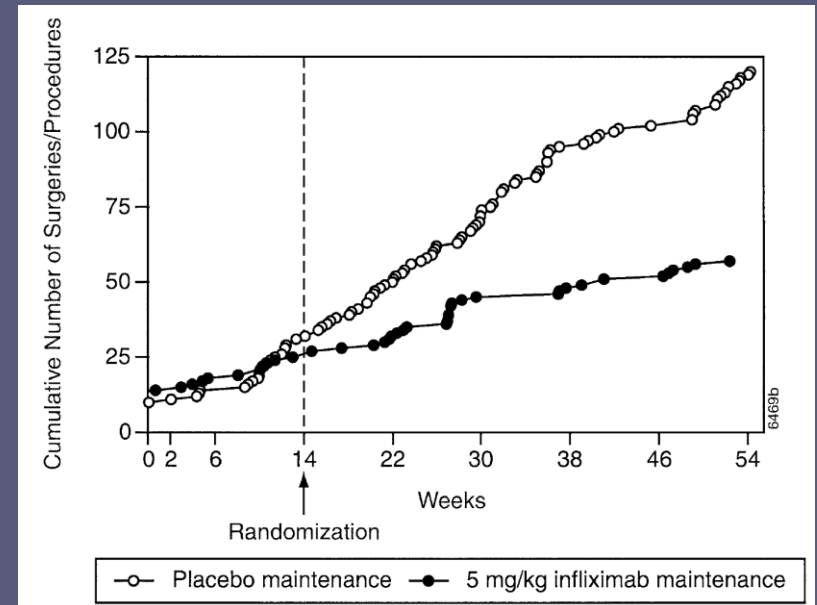
Fistules de la maladie de Crohn

Données de la littérature : infliximab

Infliximab : seul anti-TNF avec AMM spécifique (hospitalisation et/ou chirurgie liées à la MC fistulisante)



Nombre cumulé d'hospitalisations parmi les répondeurs (randomisation = S14)



Nombre cumulé de chirurgies parmi les répondeurs (randomisation = S14).

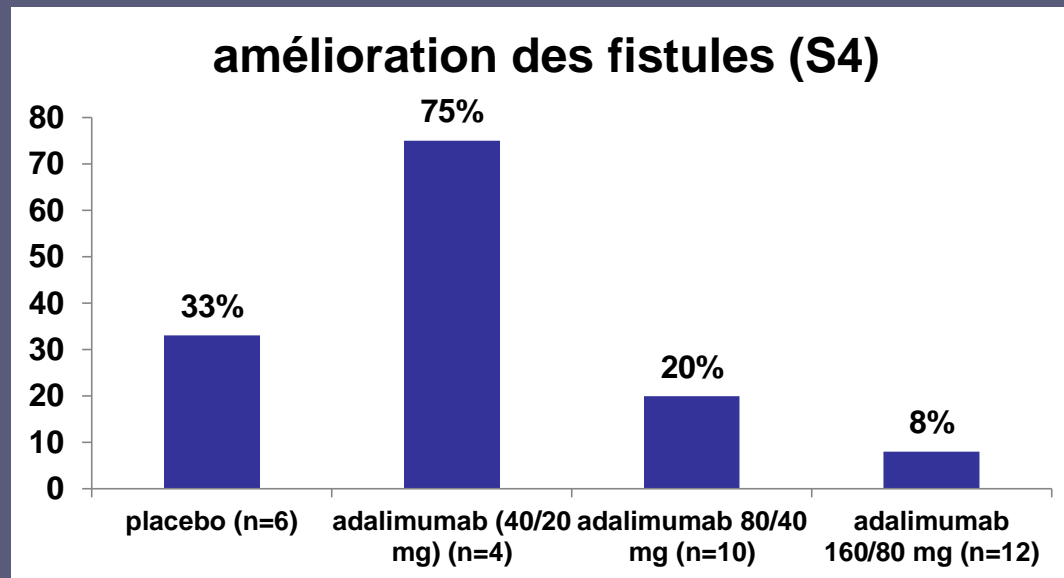
Fistules de la maladie de Crohn

Données de la littérature : infliximab

Résultats confirmés en pratique clinique.

Fistules de la maladie de Crohn

Données de la littérature : adalimumab



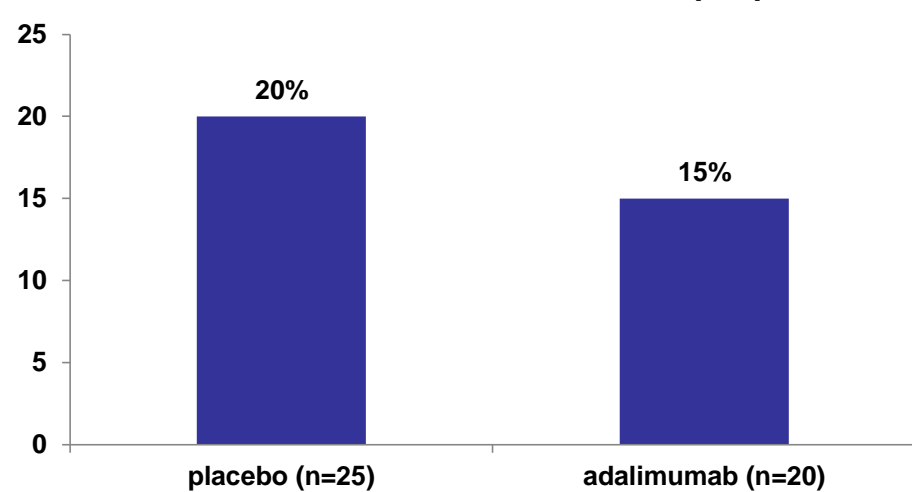
Absence de différence significative

CLASSIC-I Trial

Fistules de la maladie de Crohn

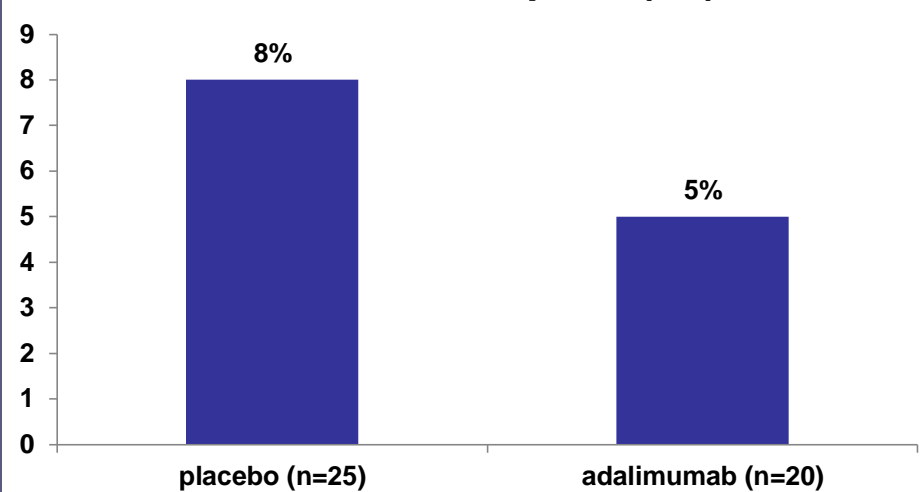
Données de la littérature : adalimumab

amélioration des fistules (S4)



Absence de différence significative

fermeture complète (S4)

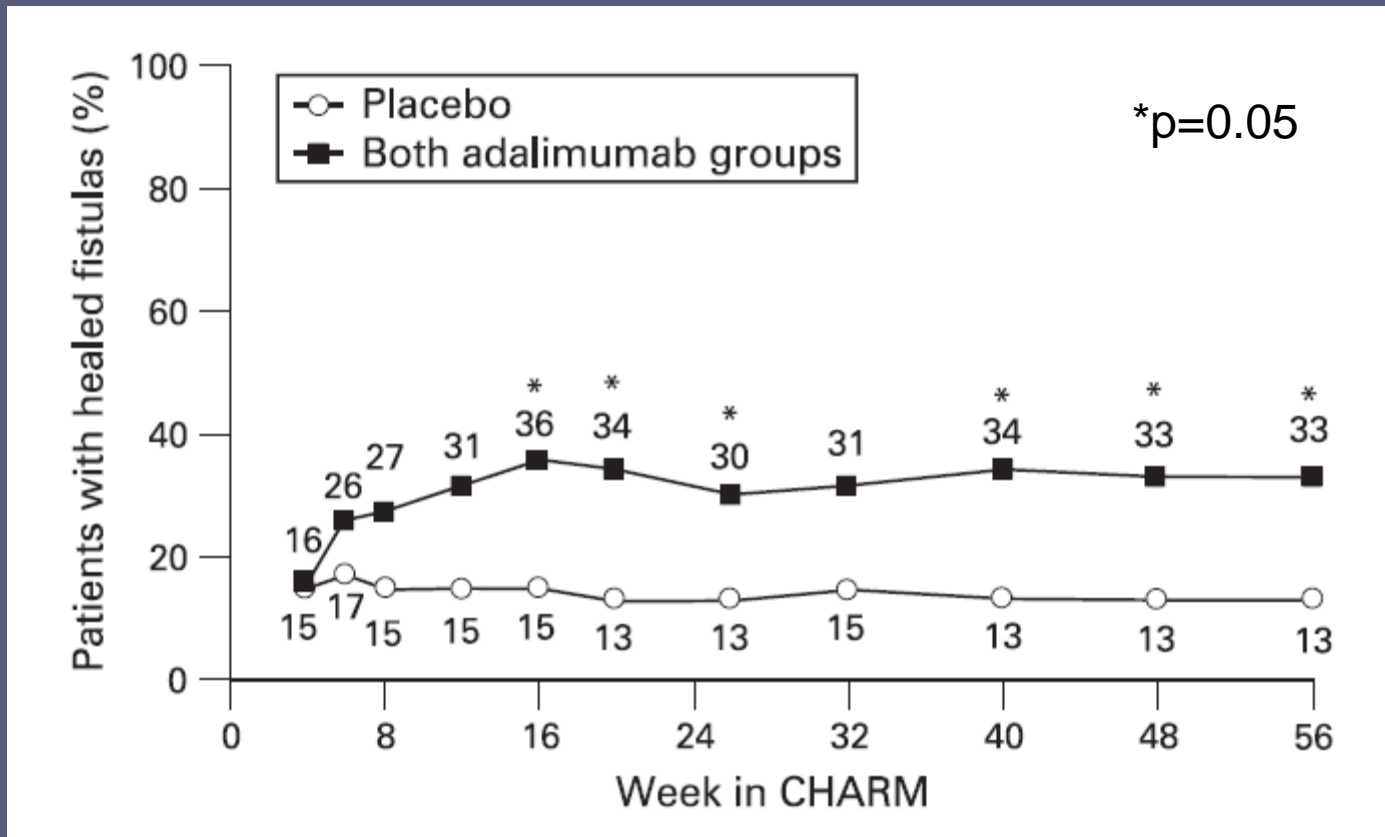


Absence de différence significative

GAIN Trial

Fistules de la maladie de Crohn

Données de la littérature : adalimumab

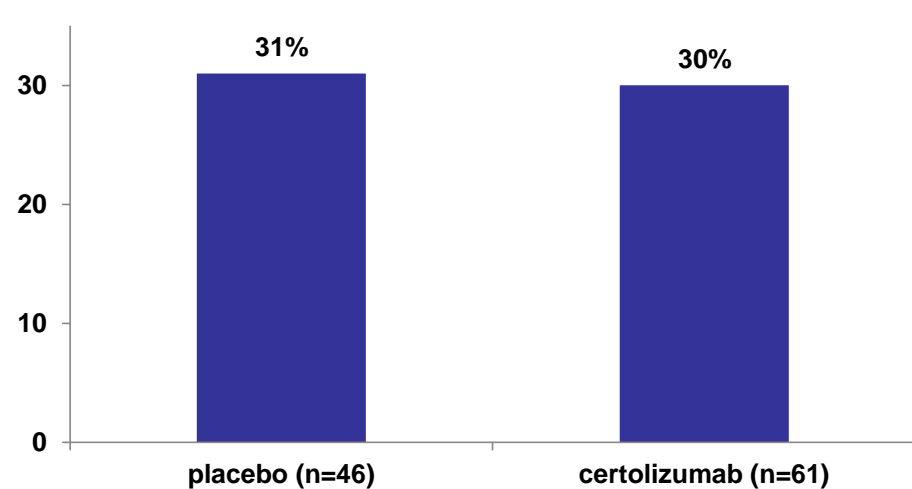


Pourcentage des patients avec une fistule à la baseline et qui ont une fermeture de leur fistule au cours du temps dans CHARM

Fistules de la maladie de Crohn

Données de la littérature : certolizumab

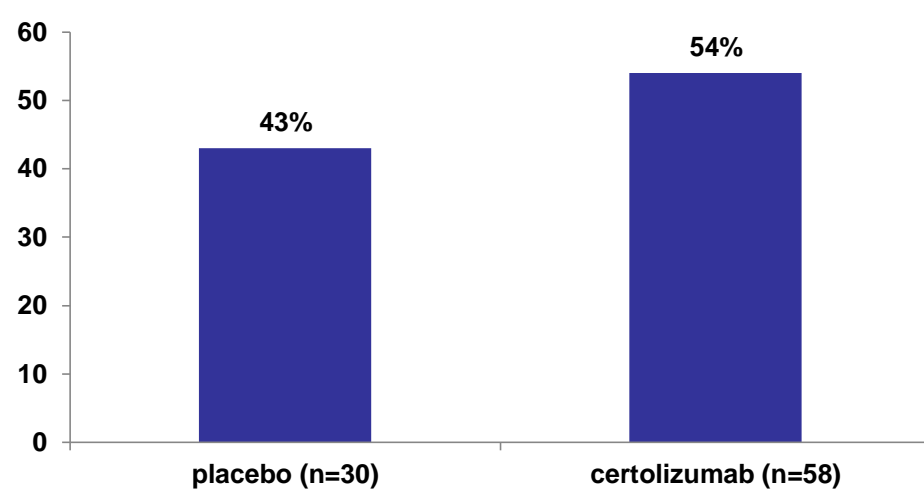
fermeture complète (S26)



Absence de différence significative

PRECISE 1 Study*

fermeture complète (S26)



Absence de différence significative

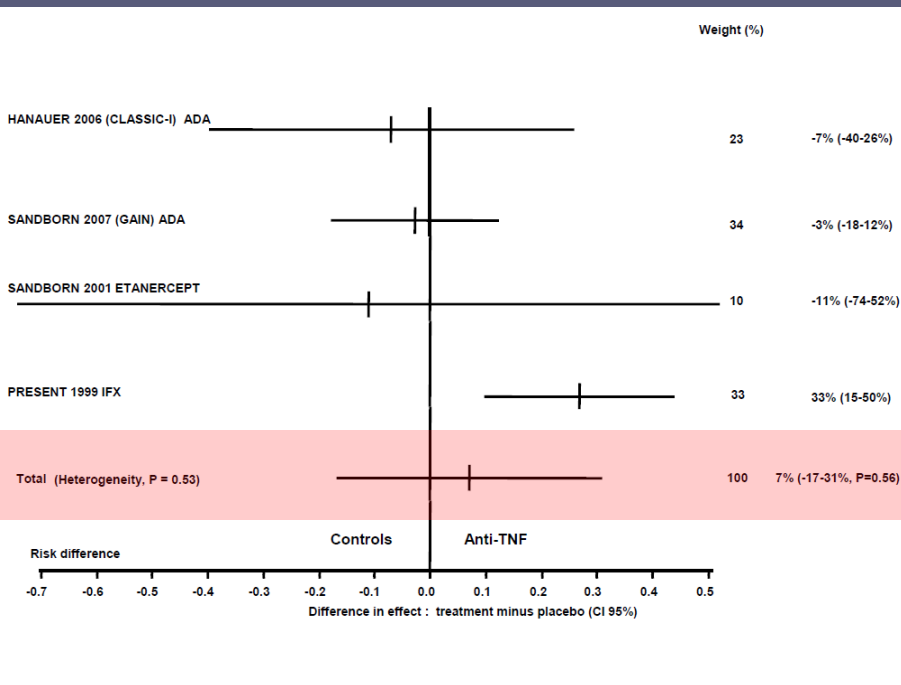
PRECISE 2 Study**

*Schreiber S, et al. N Engl J Med 2007;357:239-50.

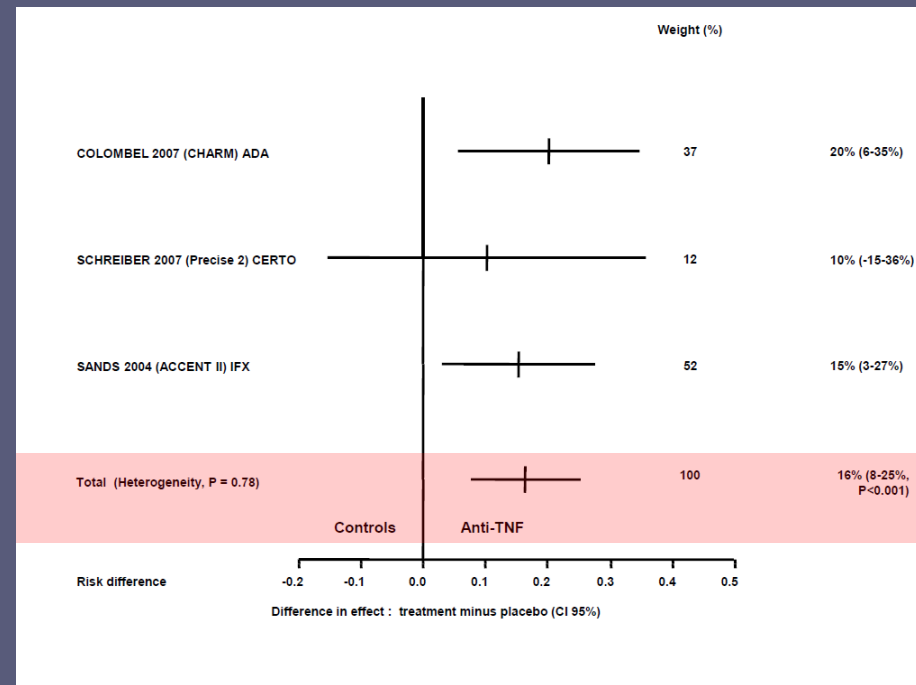
**Sandborn WJ, et al. N Engl J Med 2007;357:228-38.

Fistules de la maladie de Crohn

Données de la littérature : Méta-analyse



Induction de la fermeture de la fistule
(complète ou $\geq 50\%$)

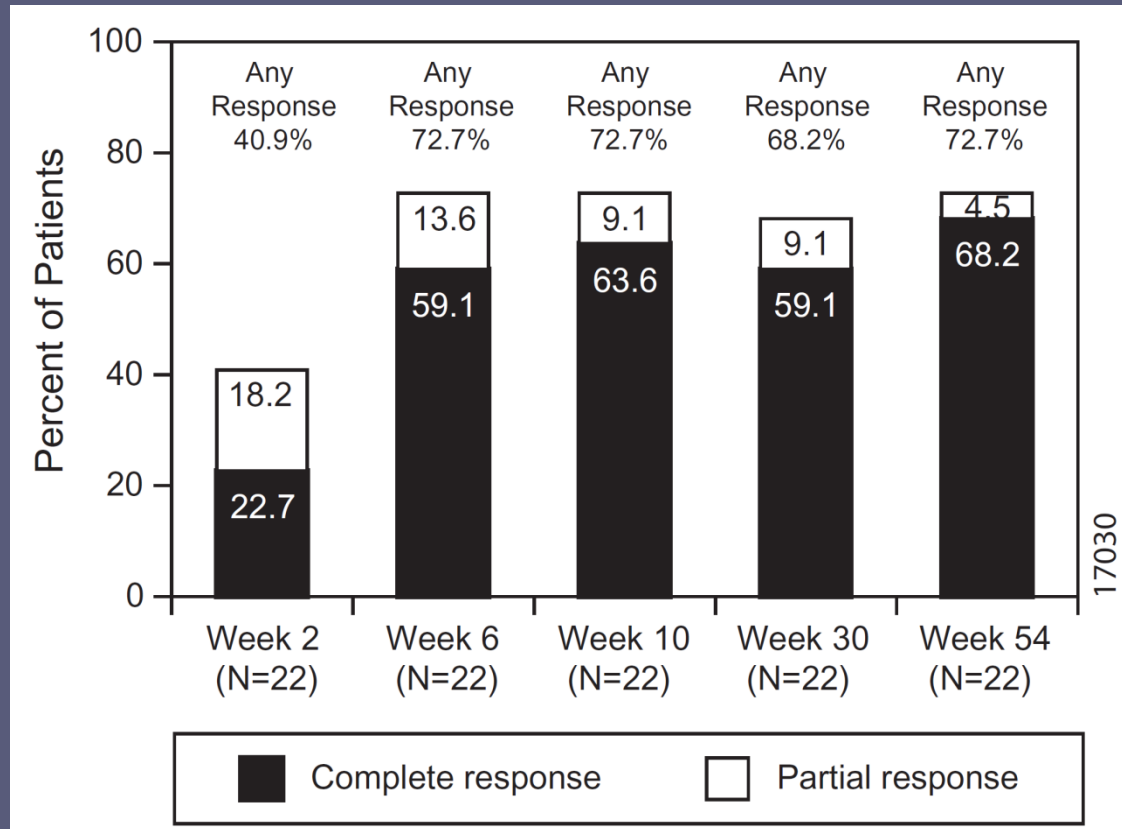


Maintien de la fermeture complète
de la fistule (NNT = 6)

Lésions non fistulisantes de la Maladie de Crohn

	Number of patients with data available at weeks 4–12 or at the maximal follow-up	Percentage of patients with complete response (<i>n</i> patients with complete response/ <i>n</i> patients with lesion at baseline)	<i>P</i> -value vs. baseline
Short-term response (weeks 4–12)			
Ulcers	71	42.5% (40/94)	<0.0001
Fistula	30	32.2% (10/31)	0.0388
Stricture	12	18.1% (4/22)	0.0007
Long-term response (maximal follow-up)			
Ulcers	83	72.3% (68/94)	<0.0001
Fistula	31	54.8% (17/31)	<0.0001
Stricture	20	54.5% (12/22)	<0.0001

Lésions non fistulisantes de la Maladie de Crohn



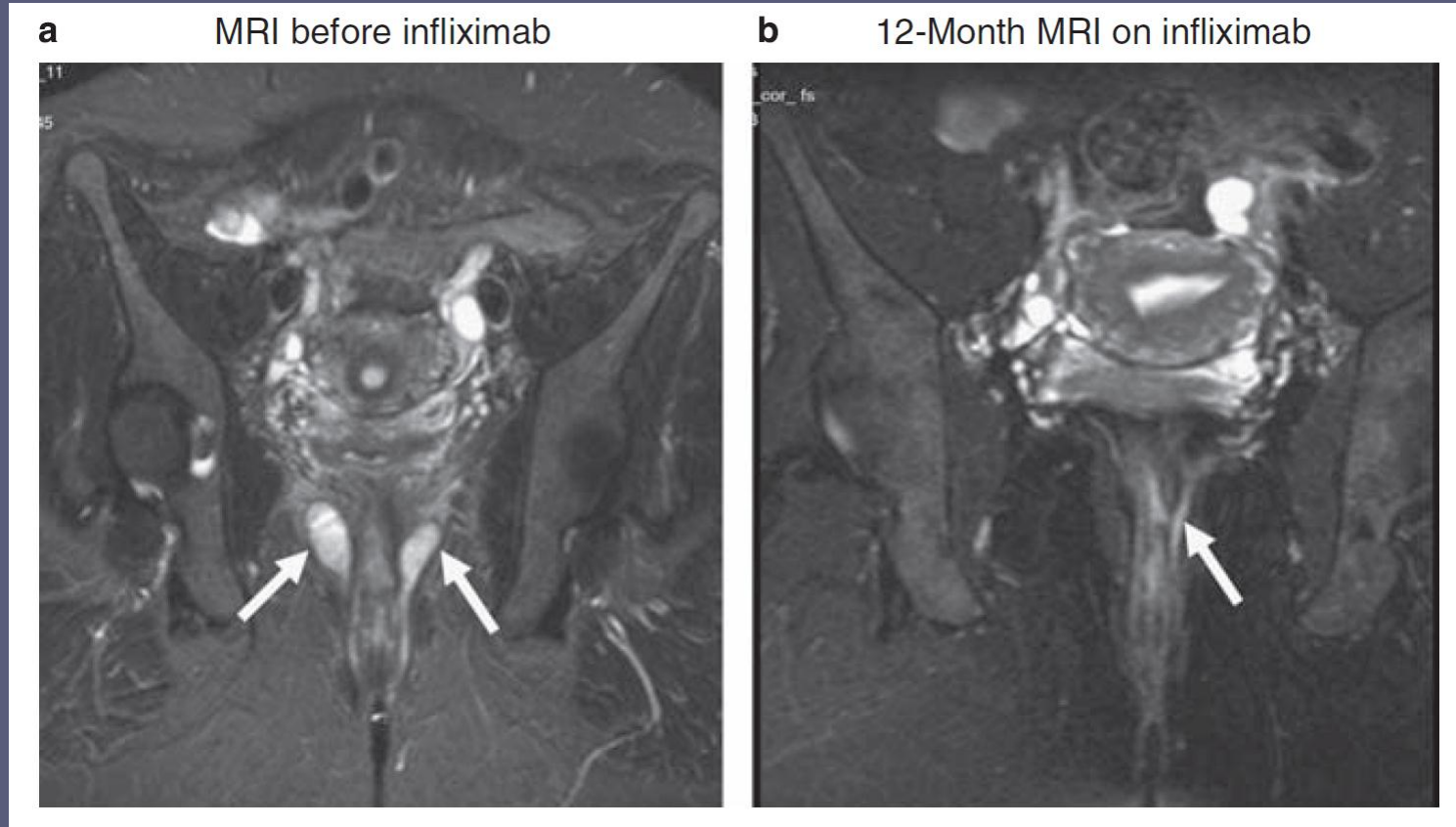
REACH

En résumé

- Infliximab : efficace mais différence avec le placebo = 17%
- Adalimumab : probablement efficace
- Certolizumab : inefficace

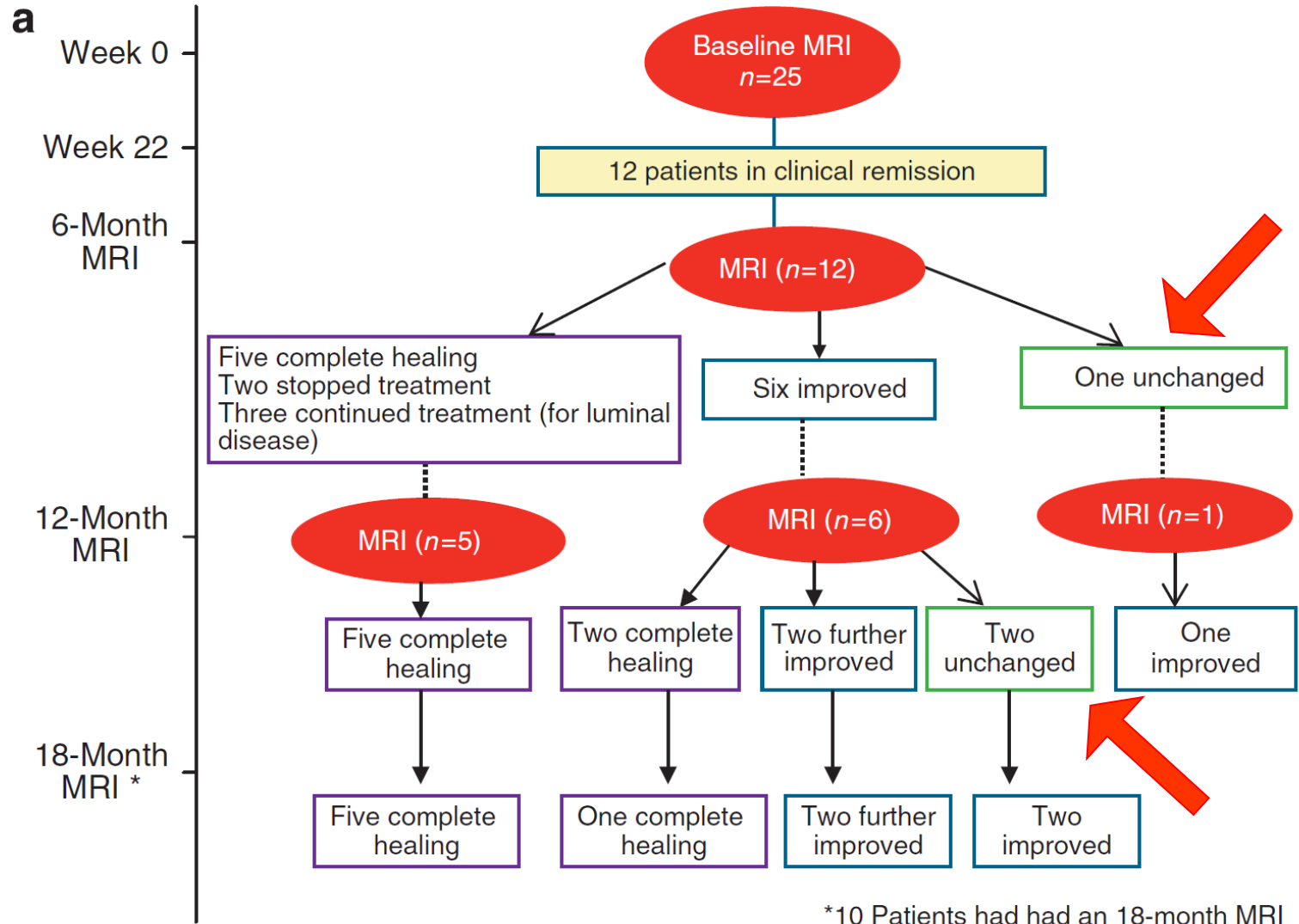
Mais ...

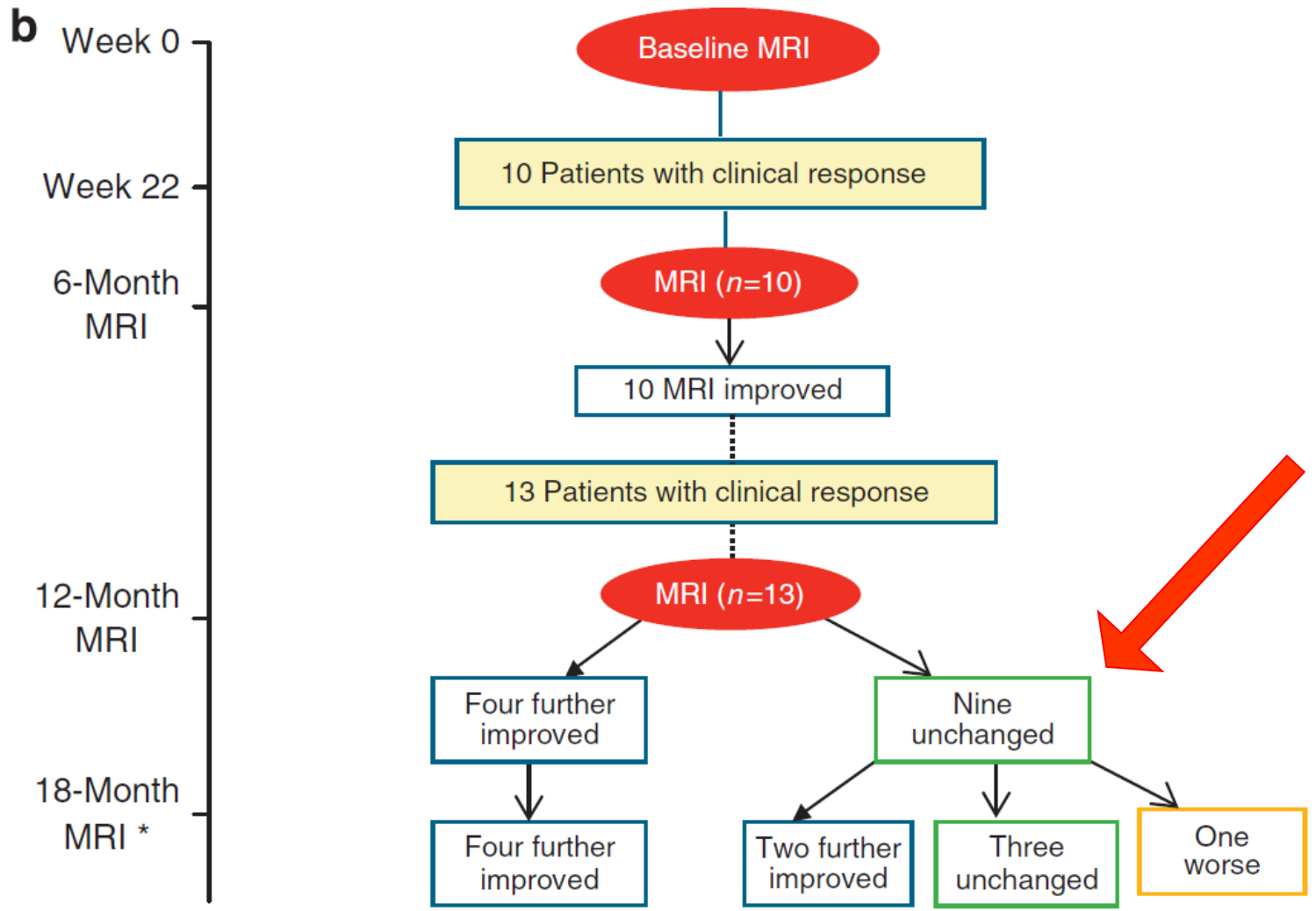
Persistence du trajet inflammatoire !



“MRI fistula resolution was variable and slower than clinical healing.”

“once MRI healing has occurred fistulas remain healed, while remaining on, or stopping anti-TNF α therapy”





*10 Patients had had an 18-month MRI

Attitude actuelle

- Attitude actuelle : en faveur de l'association **'séton + infliximab'**
 - Petites séries¹⁻⁵ et bons résultats ;
 - Meilleur taux de réponse ;
 - Effet prolongé ;
 - Moins de récurrence.

1. Topstad DR, et al. Dis Colon Rectum 2003;46:577-83.

2. Talbot C, et al. Colorectal Dis 2005;7:164-8.

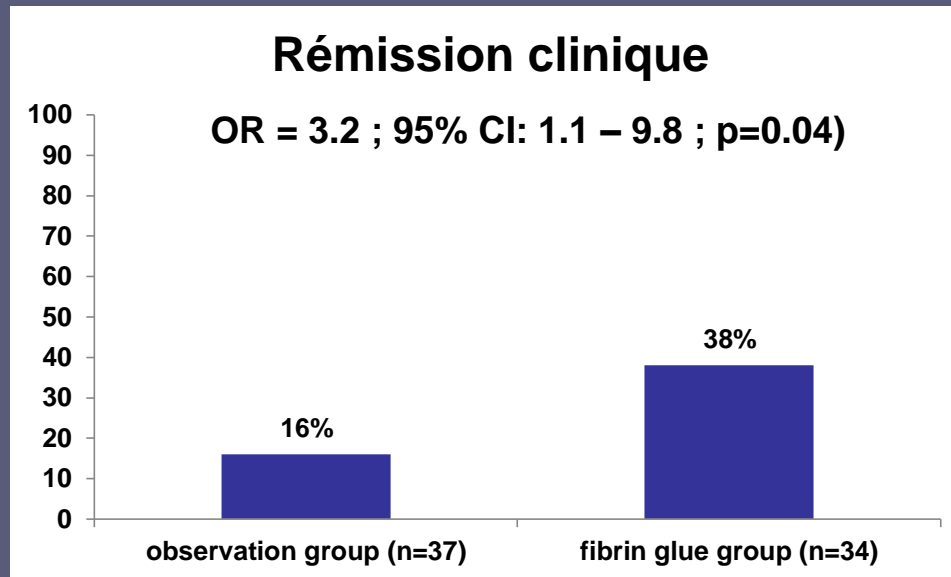
3. van der Hagen SJ, et al. Colorectal Dis 2005;7:513-8.

4. Hyder SA, et al. Dis Colon Rectum 2006;49:1837-41.

5. Roumeguère P, et al. Gastroentérologie Clinique et Biologique 2009;33:A117-A117.

Attitude actuelle

- Possibilité de chirurgie réparatrice pendant le traitement par infliximab (colle, plug, lambeau).



Anti-TNF + immunosuppresseurs ?

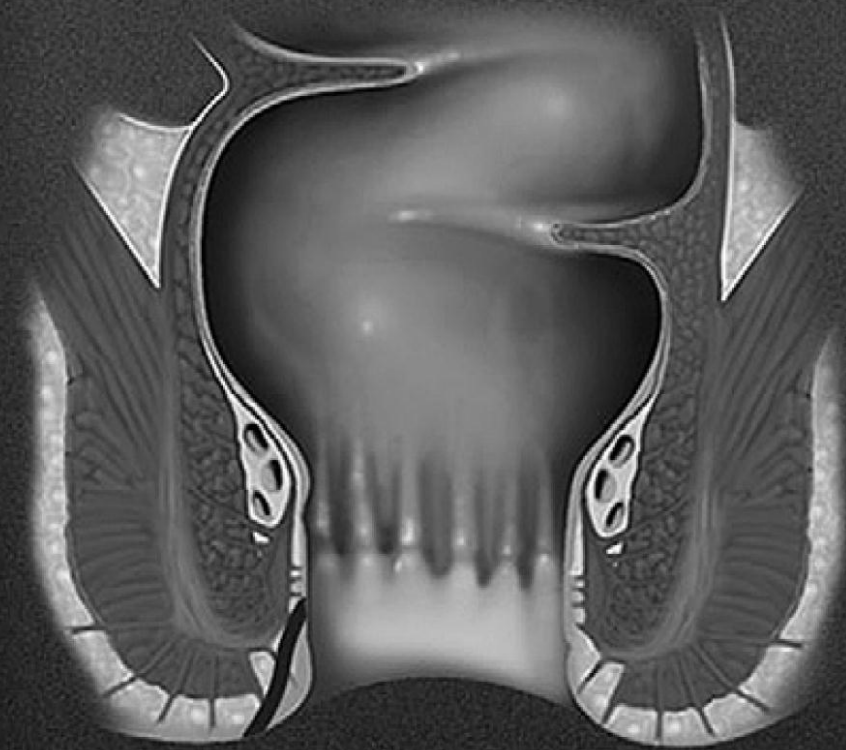
- Pas de preuve de l'intérêt de l'association
- À évaluer en fonction de la sévérité de la maladie.

Infliximab en injection locale ?

- Absence d'essai contrôlé randomisé
- Quelques séries ouvertes ont démontré la faisabilité de la technique
- Option non recommandée actuellement.

Que faire en pratique ?

Avant tout ... classer la fistule



SIMPLE



COMPLEX



Fistule simple



Fistule complexe

Interrogatoire + examen physique
Evaluation endoscopique de l'activité de la maladie de Crohn
IRM ou EUS
Examen sous AG

Fistule simple
Sans inflammation rectale

ATB + AZA
Considérer IFX

Echec

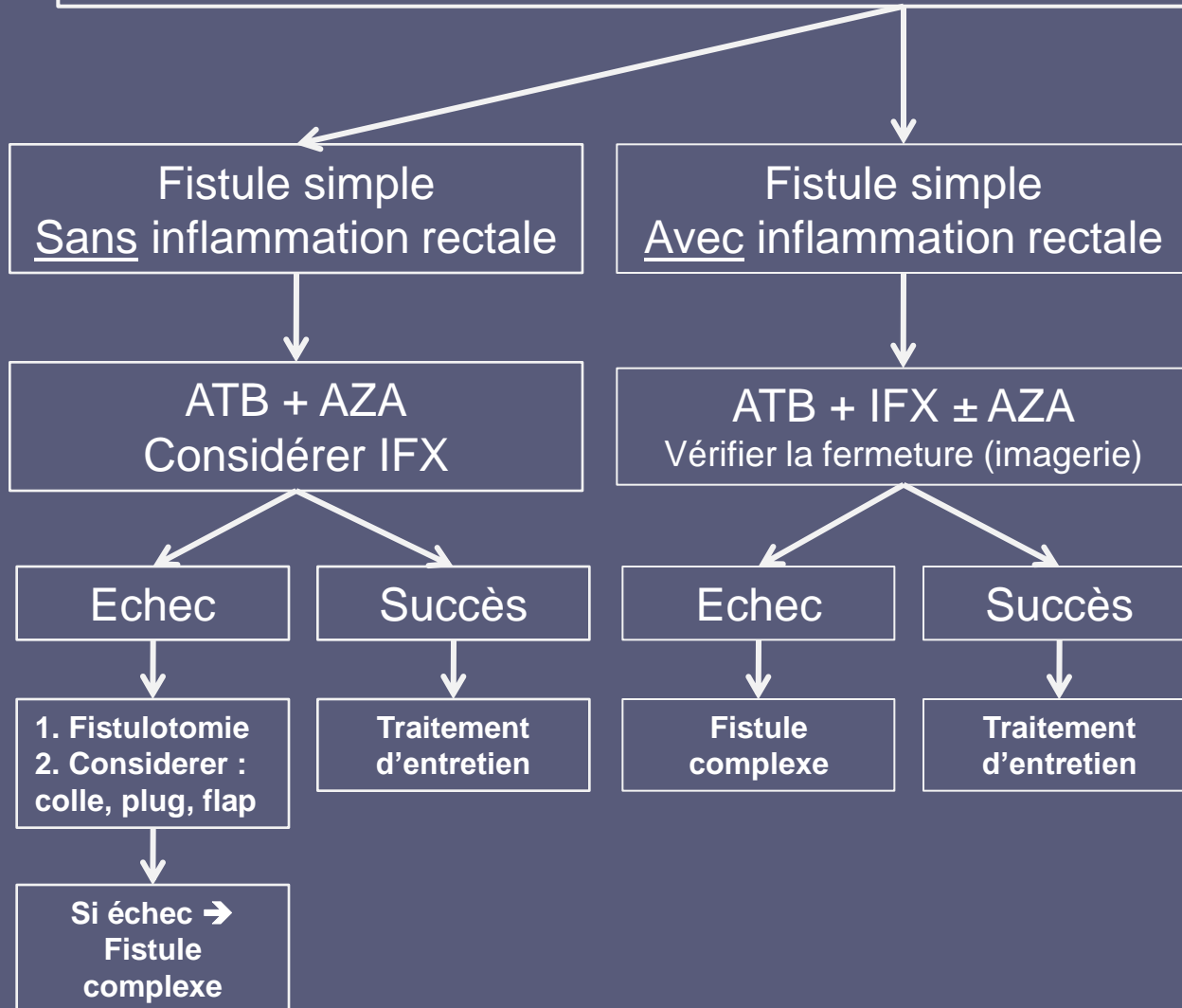
Succès

1. Fistulotomie
2. Considerer : colle, plug, flap

Traitement
d'entretien

Si échec →
Fistule
complexe

Interrogatoire + examen physique
Evaluation endoscopique de l'activité de la maladie de Crohn
IRM ou EUS
Examen sous AG



Interrogatoire + examen physique
Evaluation endoscopique de l'activité de la maladie de Crohn
IRM ou EUS
Examen sous AG

