

La Rectocolite ulcéro-hémorragique réfractaire

Kamal Benhayoun

Journée de Printemps

Casablanca – 22 juin 2019

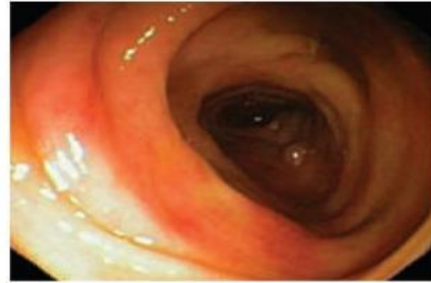
- Prises de décision tout au long de l'évolution de la maladie
- RCH traitée par traitement conventionnel ou par biothérapie
- Rectite réfractaire/RCH étendue réfractaire

Scores de l'activité endoscopique

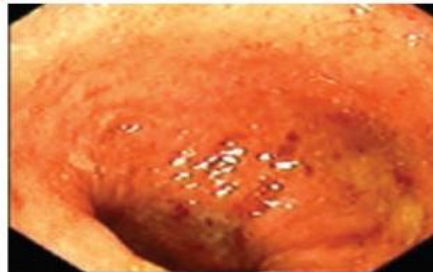
Score de Mayo



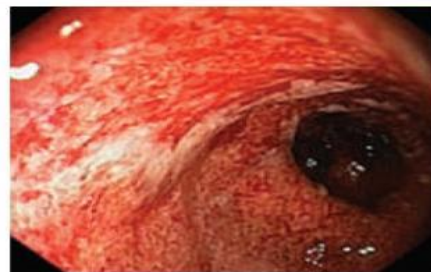
Score endoscopique Mayo 0 : Normal ou RCH inactive



Mayo 1 : RCH légère (érythème, réduction du réseau vasculaire, légère friabilité)



Mayo 2 : RCH modérée (érythème marqué, absence de réseau vasculaire, friabilité, érosions)



Mayo 3 : RCH sévère (saignements spontanés, ulcérations)

Au plan endoscopique

- RCH inactive : Mayo 0
- RCH minime : Mayo 1
- RCH active : Mayo 2
- RCH sévère : Mayo 3

Avantages :

- Facilité
- Utilisé dans essais cliniques
- Rectosigmoïdoscopie suffit

Inconvénients :

- Overlap gr 1-2
- Faible reproductibilité inter-observateur (Kappa 0,53 entre experts)
- Pas de prise en compte de l'extension
- Pas de définition de la cicatrisation muqueuse (0>1 ?)

Scores de l'activité endoscopique

Score ICEIS

Item	Aspect	Score
Trame vasculaire	Normal	0
	Diminution	1
	Disparition	2
Saignement	Absent	0
	Points ou stries coagulées, lavables	1
	Sang frais luminal peu abondant	2
	Sang frais luminal abondant et/ou Saignement spontané	3
Erosions et ulcérations	Absentes	0
	< 5 mm, érosions	1
	> 5 mm, ulcérations superficielles	2
	Ulcérations creusantes	3
Total		0 - 8

Avantages :

- Validé
- Forte reproductibilité inter-observateur
- Rectosigmoïdoscopie

Inconvénients :

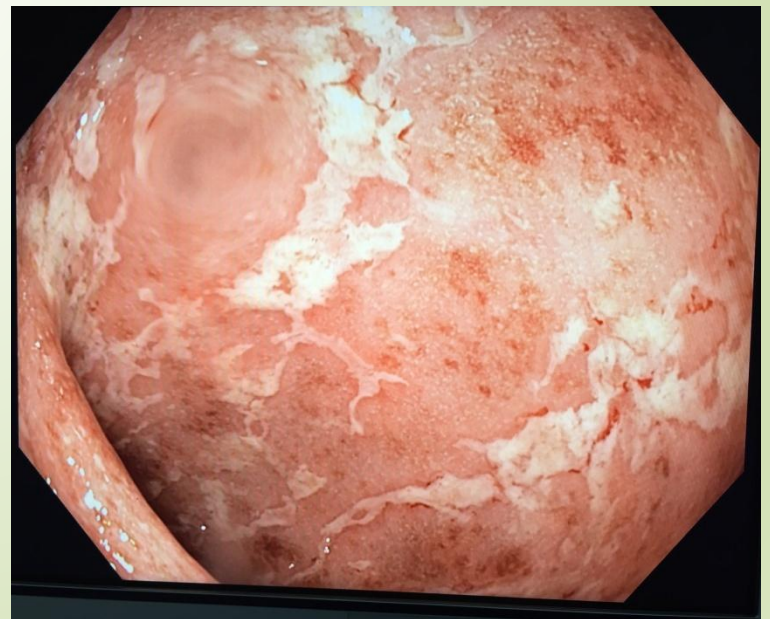
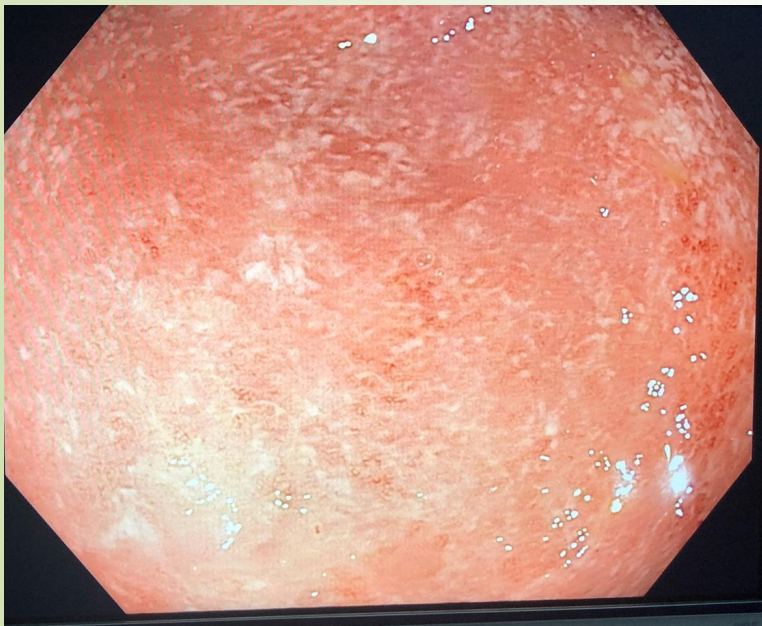
- Pas de seuil pour légère / modérée / sévère
- Pas de prise en compte de l'extension
- Définition de la cicatrisation muqueuse

Observation 1

- Mr G.B., 50 ans
- RCH rectocolique gauche diagnostiquée en Janvier 2014, traitée par 5 ASA oral 4g/j puis 2g/j
- Septembre 2015 : Rechute 6 selles/j avec sang, glaires et faux besoins
- Bon état général, T°37°C, Pouls 80, Abdomen souple
- Hb : 12,5 g/dl - CRP : 10 mg/l - Albumine : 36g/l - Bilan infectieux : négatif
- Mis sous 5-ASA per os 4g/j + 1 lavement/j pendant 6 semaines **sans amélioration**

Coloscopie

- RCH en poussée score Mayo 3 étendue jusqu'à l'angle colique gauche
- Colon transverse, droit et dernière anse iléale : normaux
- Pas de signes de gravité endoscopique



Observation 1 - suite

- Mr G. B. est mis sous corticothérapie : Cortancyl 1mg/kg/j (60mg/j Poids de 59 kg) pendant 4 semaines puis dégression progressive + 5-ASA
- Amélioration clinique : 1-2 selles/j, sang : 0
- CRP < 6 mg/l
- Rechute à 1 mois après l'arrêt de la corticothérapie, 5 selles/j, sang ++, faux besoins

Observation 1 - suite

- Rectosigmoïdoscopie : RCH en poussée
=> RCH corticodépendante
- Mise sous Azathioprine 2,5 mg/kg/j
- Rémission pendant 3 ans
- Janvier 2019 : Rechute avec diarrhée sanglante 5-6 selles/j sans autres signes de gravité

Est-ce qu'on est devant une RCH réfractaire?

- Oui
- Non

Définition de la RCH réfractaire aux traitements conventionnels

- Aux 5-ASA oral $\geq 2,4\text{g/j}$ + topiques x 4-8 semaines
- Aux corticoïdes :
 - Dose $0,75\text{mg/kg/j}$ x 4 semaines
 - CAG : $0,8\text{ mg/kg/j}$ méthylprédnisolone (5-7j max)
 - Intolérance (psychose, diabète...)
 - Corticodépendance
- Aux immunosuppresseurs :
 - AZA (dose $2\text{-}2,6\text{ mg/kg/j}$) ou 6MP ($1\text{-}1,5\text{ mg/kg/j}$)
 - Duré minimale de 3 mois

Que faut-il faire?

1. Démarrer un traitement anti-TNF?
2. Coloscopie?
3. Calprotectine fécale?
4. Toutes les propositions?
5. Autres propositions?

Les préalables...

S'assurer du diagnostic

Hémorroïdes, Crohn...

Confirmer l'activité de la maladie (exclure SII)

CRP, Calprotectine fécale +++
Imagerie
Iléocoloscopie

Éliminer une fausse résistance :

- infections (EH, CD, CMV)
- complications : sténose, dysplasie, cancer
- vérifier l'observance du traitement

Coproculture, recherche toxines CD
CMV sang et biopsies

IRM, Scanner
Iléocoloscopies + biopsies

Interrogatoire, Utilisation appropriée des suppos/lavements, Dosage des médicaments (6TGN)

Prévalences des troubles fonctionnels intestinaux dans les MICI

Etat micro inflammatoire + Troubles de l'intégrité épithéliale.

	RCH (%)	Crohn (%)	Critères
Simren et al, 2002	33	57	Symptômes sur 7 jours
Minderhoud et al, 2004	32	42	Rome II
Farrokhyar et al, 2006	26	9	Rome II
Farrokhyar et al, 2006	51	41	Functional bowel disorders
Piche et al 2010	ND	45,6	Rome III

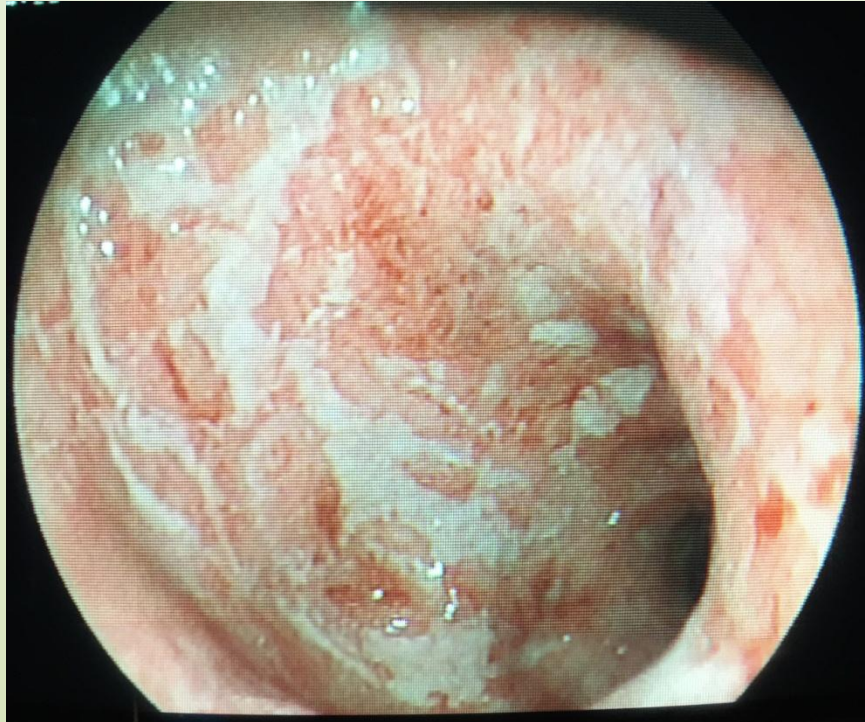
Simren et al. Am J Gastroenterol 2002; Minderhoud et al. Dig Dis Sci 2004; Farrokhyar et al. Inflamm Bow. Dis. 2006; Piche et al. Neurogastro Motil 2010

Infection à CD

- Prévalence x 8 dans MICI hospitalisée (USA)
- Mortalité : x 4
- Taux de colectomies x 6,6
- Durée d'hospitalisation prolongée
- RCH > Crohn colique
- Acquisition communautaire (hors hôpital) : 75%
- Antibiothérapie préalable : 60%

Observation 1 - suite

- Calprotectine fécale à 1600mg/g selles
- Coloscopie : RCH gauche, Mayo 3,

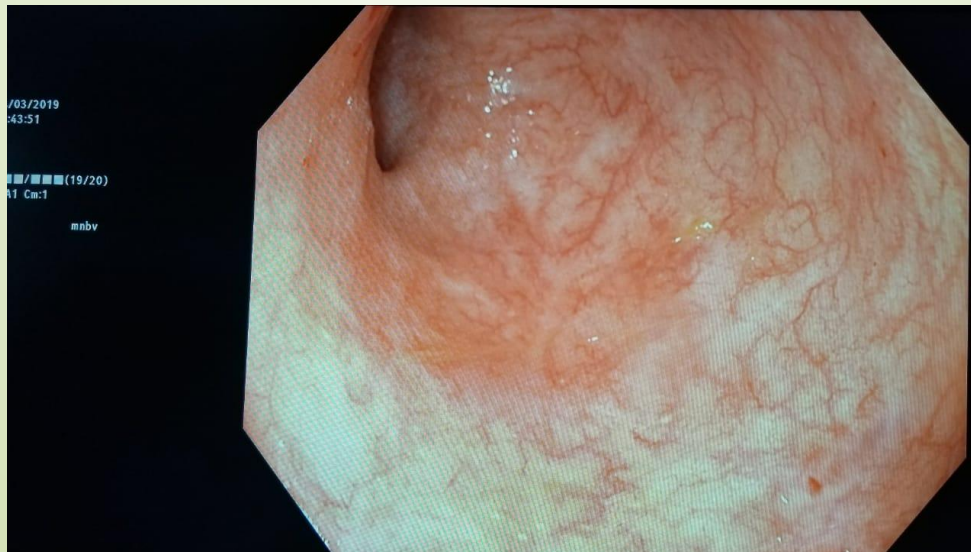


Observation 1 - suite

- Le patient est mis sous Golimumab 200/100/50
- Evolution à 6 semaines :
 - Rémission clinique : 3 selles/j, sang -, faux besoins-
 - Calprotectine fécale : 450 mg/g

Observation 1 - suite

- A 3 mois de traitement :
 - Rémission clinique stable, 2 selles/j, sang-, faux besoins-, Calpro à 230 mg/g
- Coloscopie à 5 mois : cicatrisation muqueuse



Observation 2

- Mme K. H. 25 ans
- RCH en pancolite diagnostiquée à l'occasion d'une CAG en Mars 2017
- mise en rémission par Infliximab en monothérapie
- Aout 2018 rechute :
 - diarrhée sanglante 5-6/j, T°37, Pouls 80/min
 - CRP à 23mg/l, Alb à 32g/l

Observation 2 - suite

- Bilan infectieux : négatif (EH, CMV, CD)
- Coloscopie :



S'agit-il d'une RCH réfractaire aux anti-TNF?

- Oui
- Non

Définition d'une RCH réfractaire aux anti-TNF

- Non réponse primaire : IFX 29% , Ada 56%
 - Déf. clinique :
- Absence de réponse clinique 4-8 sem
- Impossibilité de sevrage corticoïde après tt d'induction
 - Déf. clinique et pharmacologique (TDM) :
- Non réponse clinique, persistance de signes inflammatoires
- Concentration plasmatique adéquate du médicament
- Absence d'Ac anti-médicaments détectables

Définition d'une RCH réfractaire aux anti-TNF

- Perte de réponse secondaire après réponse initiale
 - Réapparition des signes cliniques pendant la phase d'entretien : 21,6%
 - Intolérance : 12,8%
 - Réaction d'hypersensibilité sévère ou retardée
 - Dermatoses paradoxales invalidantes (11% d'arrêt Tt)
 - Affections démyélinisantes
 - Lupus induit

Que faire?

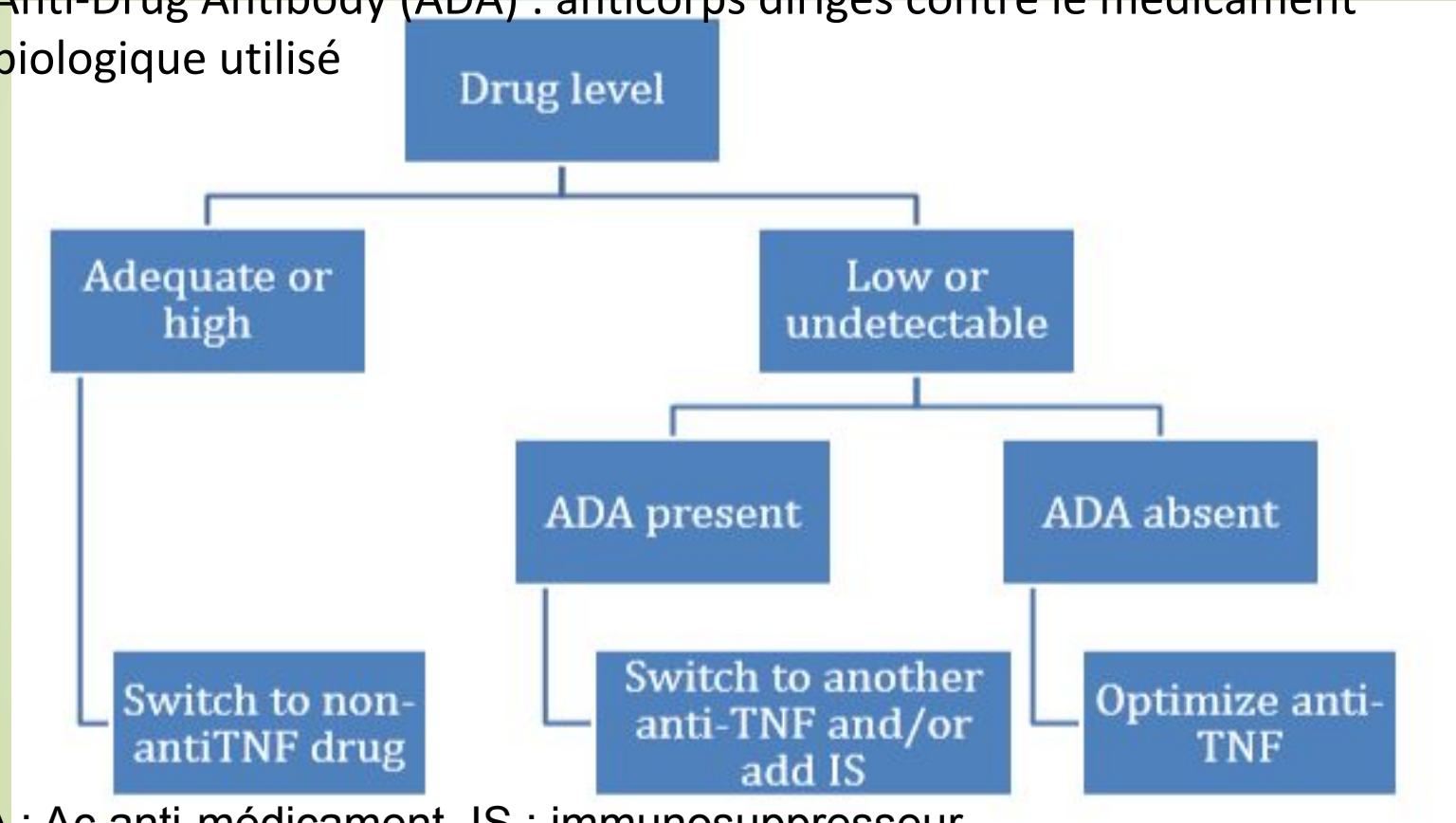
1. Changer l'anti-TNF (switch)?
2. Faire les dosages médicamenteux?
3. Changer la classe thérapeutique (Swap)?
4. Optimiser l'anti-TNF?

Éliminer une fausse résistance au traitement

1. Vérifier l'observance du traitement
2. Éliminer une complication : Sténose, Dysplasie/cancer...
3. Confirmer l'activité de la RCH (Sd de l'intestin irritable)
4. Surinfection à Entamoeba, CMV et à CD

Algorithme simplifié d'aide à la décision TDM (Therapeutic Drug Monitoring)

- Taux résiduels du médicament biologique utilisé
- Anti-Drug Antibody (ADA) : anticorps dirigés contre le médicament biologique utilisé



ADA : Ac anti-médicament, IS : immunosuppresseur

Observation 2 - suite

- Pas de surinfection, observance +/-
- Dosage médicamenteux :
 - Taux résiduels : 0,7 µg/ml
 - ATI : faiblement détectables
- Optimisation : 10 mg/kg/j + AZA
- Evolution à 4 sem :
 - Réponse clinique; 2 selles/j, sang-, faux besoins-
 - CRP <6mg/l, Alb à 37g/l

Quelle efficacité après un switch?

- Switch IFX vers Ada :
 - Taux de réponse dépendent de nature échec :
 - Non réponse primaire : 38%
 - Autres motifs : 83%
- Switch anti-TNF SC vers IFX ?

Autres biothérapies après échec d'un anti-TNF?

- Vedolizumab :
 - Rémission sem 6 : 9,8 vs 3,2 pbo
 - Rémission sem 52 : 36,1% vs 5,3% pbo
 - Meilleur profil de tolérance
- Tofacitinib (OCTAVE 1 et 2) :
 - Rémission clinique à S8 : 24 et 21, 8% vs 6,2% pbo
- Ustékinumab

Quel molécule choisir en traitement de deuxième ligne?

- Tenir compte de plusieurs facteurs :
 - Femme jeune, désir de grossesse : switch vers anti-TNF
 - Si immunisation => switch en combo est supérieur à la Monothérapie
 - En cas de non réponse primaire a un premier anti-TNF ou en cas d'effet secondaire de classe changer de classe thérapeutique (Swap)
 - En cas de swap : choix dépendra de la disponibilité, du coût, de l'efficacité, tolérance...

Messages forts

- En cas de RCH réfractaire penser à éliminer les causes de fausses résistances
- Le dosage des taux résiduels et la recherche des anticorps anti-TNF sont très utiles pour comprendre le mécanisme de résistance et guider la décision thérapeutique
- Le choix du traitement de 2^{ème} ligne dépend de :
 - Patient (âge, désir de grossesse...)
 - Disponibilité, coût, efficacité, tolérance médicaments
- Les lignes de traitement sont les mêmes pour les RCH étendues et les rectites