

Crohn réfractaire cas clinique

Pr F ROUIBAA
22 juin

Conflits d'intérêt

- Aucun

Objectifs pédagogiques

- Définir un **échec thérapeutique** au cours de la MC
- Quelles sont les stratégies **thérapeutiques** à envisager en cas de **MC réfractaire** ?
- Comment choisir un **traitement de deuxième ligne** selon la maladie, le patient et le traitement initial
- Comment faire du « ***Therapeutic Drug Monitoring*** » une aide à la décision?

Définitions- MC réfractaire

- **En pratique clinique**

- Patient dépendant, résistant ou intolérant aux corticoïdes,
ou
- Maladie active malgré un traitement par
 - immunosuppresseur
 - et/ou biologique

Echec PRIMAIRE sous anti-TNF

- Définition non consensuelle
- Absence de bénéfice clinique versus inclusion, malgré un traitement anti-TNF
- Evaluation à: **S14** pour l'infliximab

S12 pour l'adalimumab

- **Les causes d'un échec primaire :**
 - * Inefficacité biologique de l'anti-TNF (autre voie inflammatoire)
 - * Clairance accélérée : posologie insuffisante
 - * Immunisation précoce

Cas clinique: Zineb, 35ans

- ATCDS: Appendicectomie dans l'enfance
- Pas d'habitudes toxiques
- **Mars 2010:** diagnostic de Maladie de Crohn
 - **Iléite** de 40 cm, **colite** gauche congestive, LAP-
 - Traitement par corticoïde : rémission mais apparition d'une **cortico dépendance à 10 mg**
- Traitement d'entretien par **Azathioprine** 2,5 mg/kg : sevrage corticoïde
- **2011-2017: Rémission**
 - Arrêt de l'AZA en 2015 à cause d'une grossesse
 - Reprise de L'AZA en post-partum lors du contrôle

Zineb, 35ans- MC iléo-colique (A2L3)

- Décembre 2017:

- **Rechute** : Diarrhée glairo-sanglantes (5 à 6S/j)

Douleurs abdominales/FIG, amaigrissement++

- **Sévérité poussée: CDAI à 365**

- **Coproculture, parasitologie selles: négatives**

- Biomarqueurs : CRP à 83mg/l, Calprotectine à 950µg/g

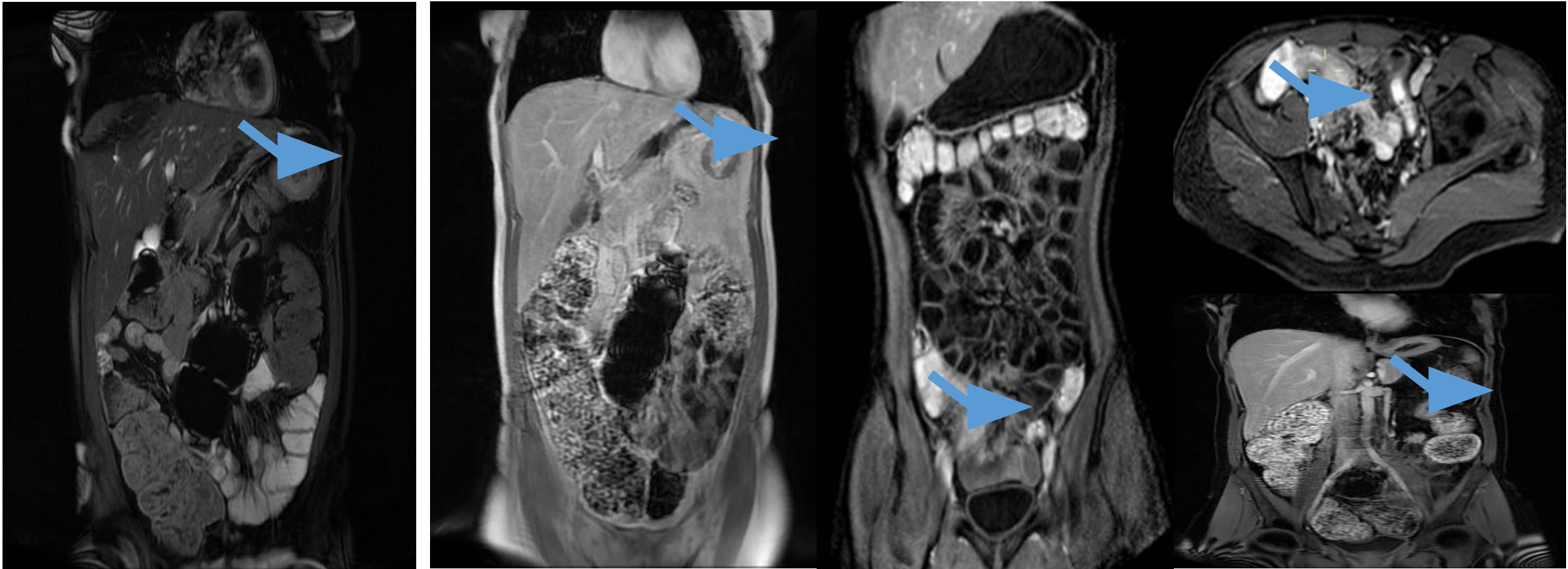
- Coloscopie:

- Recto-sigmoidite ulcérate + **Sténose** colique gauche ulcérée infranchissable

- Biopsies:** MICI en poussée modérée sans signes de malignité

- Entero-IRM: voire images

Entéro-IRM



- **Sténoses courtes iléales avec** prise de contraste iléale segmentaire
- Pas de fistule ni de collections
- **Epaississement colique gauche sténosant** d'allure **inflammatoire**

En Résumé

✓ Femme, 35 ans

✓ **MC iléo-colique** évoluant depuis **9 ans**

– En **échec** d'un traitement immunosuppresseur

– Poussée modérée à sévère

– **Double Sténoses iléale et colique** gauche d'allure **inflammatoire**



Quelle est votre proposition thérapeutique ?

1) Corticoïdes

2) Anti TNF : Infliximab, Adalimumab

3) Chirurgie

4) Dilatation endoscopique





Quelle est votre proposition thérapeutique ?

1) Corticoïdes

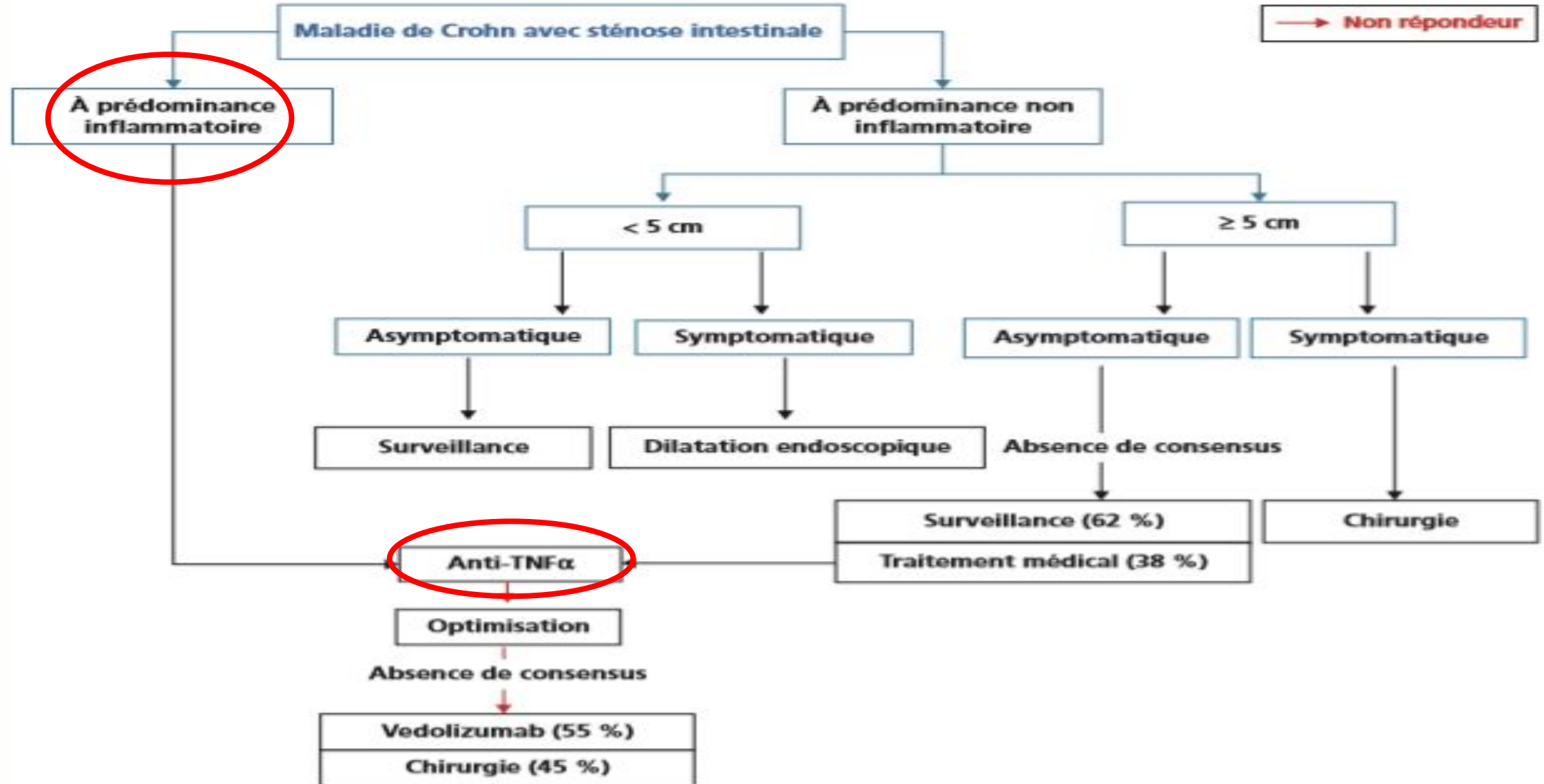
2) Anti TNF : Infliximab, Adalimumab

3) Chirurgie

4) Dilatation endoscopique

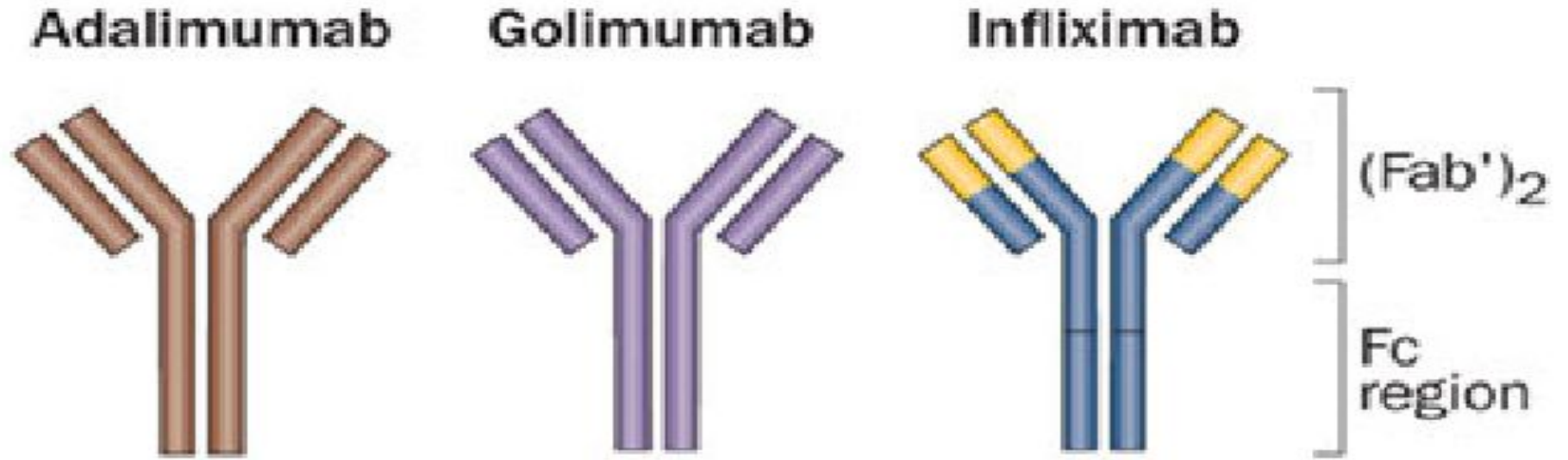


Consensus National Français: Algorithme

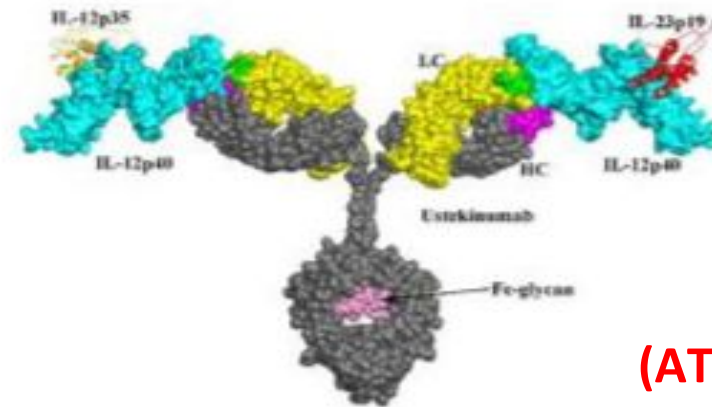
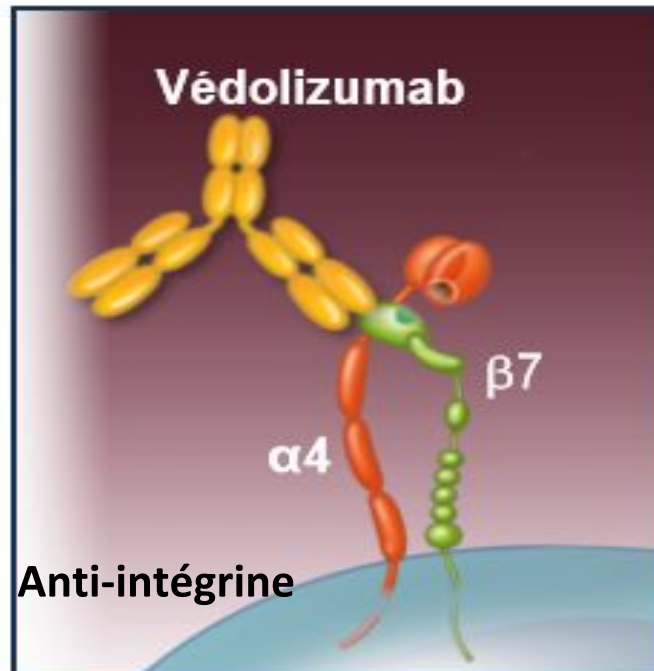


Biothérapies des MICI

Anti-TNF :



(non disponible
au MAROC)



(ATU au MAROC)

Ustékinumab

Anti-IL12/23

Efficacité des biothérapies

	IFX	ADA	GLM	VDZ	USK
Efficacité					
MC luminale	+	+	?	+	+
MC fistulisante	+	+/-	?	?	?
MC pédiatrique	+	+	?	?	?

Cas : Zineb, 35ans (suite)

- **MC iléo-colique** évoluant depuis **9 ans**
- En échec d'un traitement immunosuppresseur
- **Double Sténoses iléale et colique** gauche d'allure **inflammatoire**



- Décision de démarrer un **traitement médical anti-TNF**
 - **Adalimumab : Induction 160mg (S0),80mg(S2)**
Entretien : 40mg/15jours

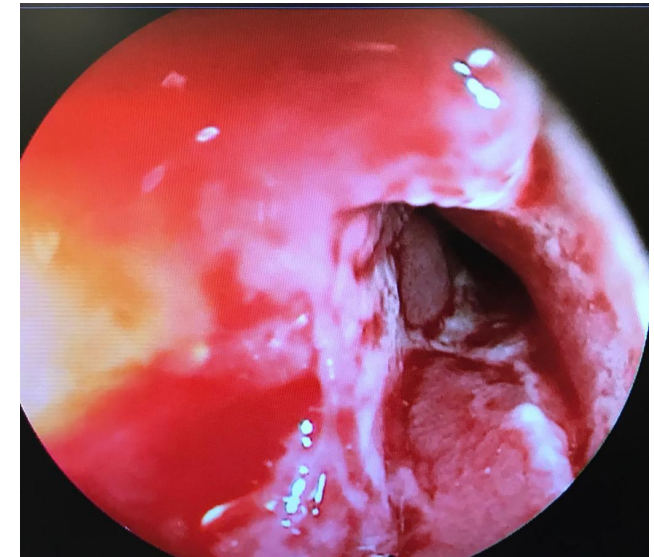
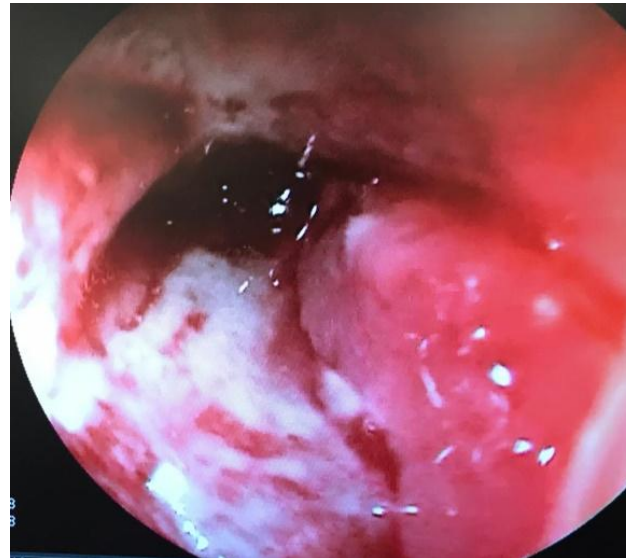
Cas : Zineb, 35ans (suite)

- Réponse clinique et biologique sous ADA pendant 1an
- Janvier 2019:
- **Rechute: Douleurs abdominales +++**
- **CRP à 47mg/l, Calprotectine fécale >1000 µg/g, Anémie à 10.5**

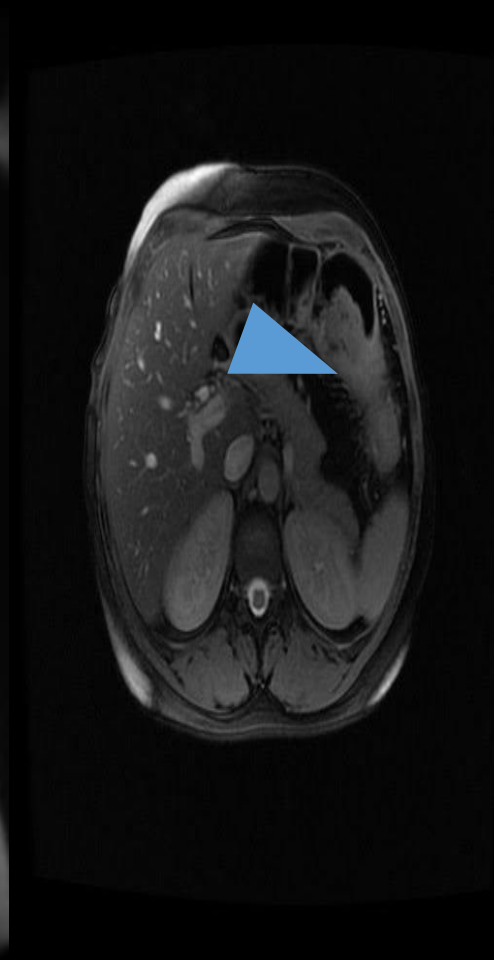
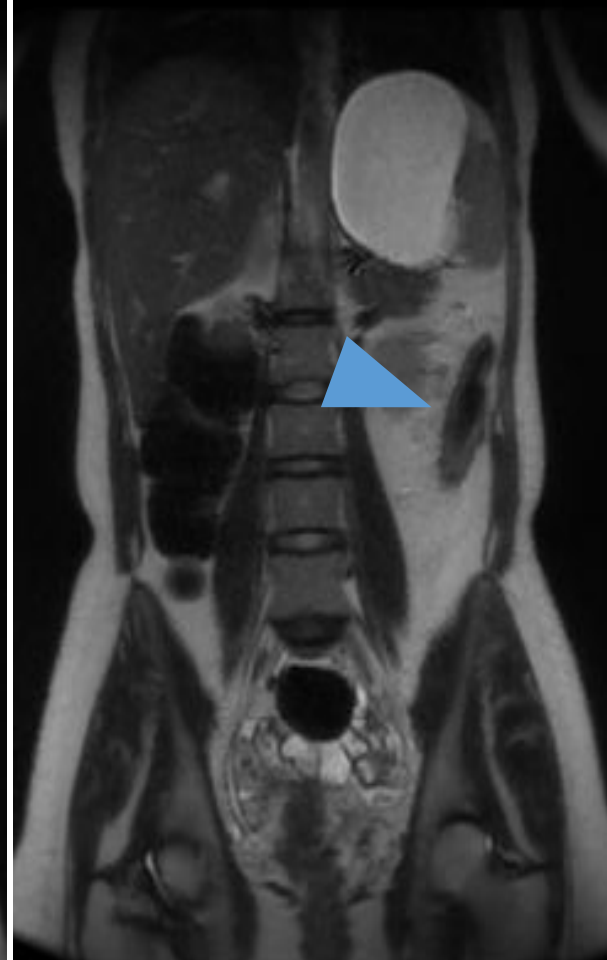
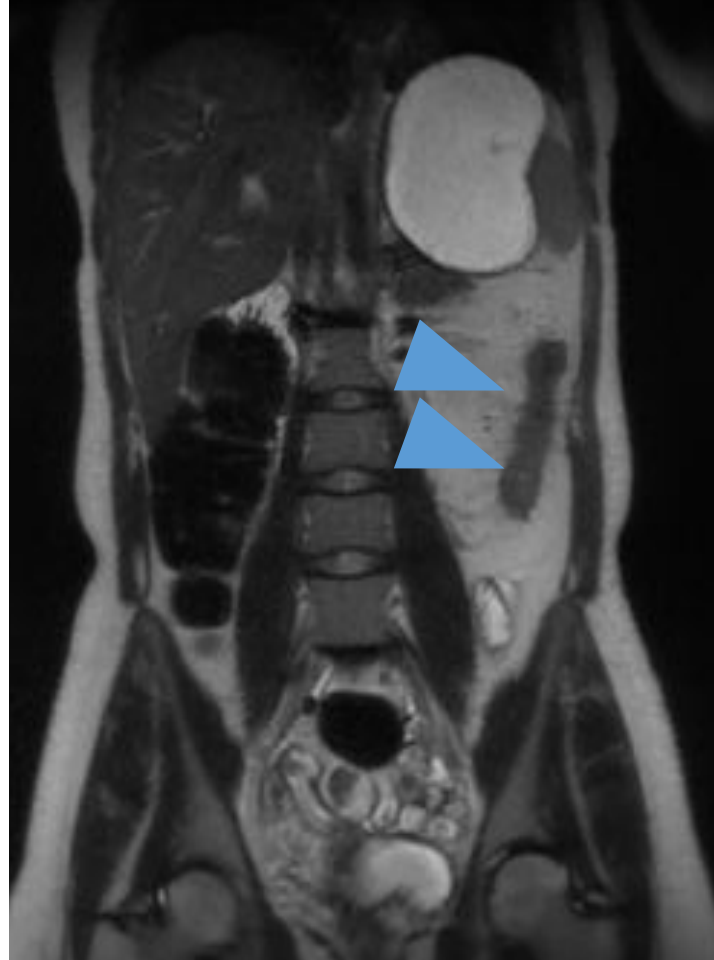
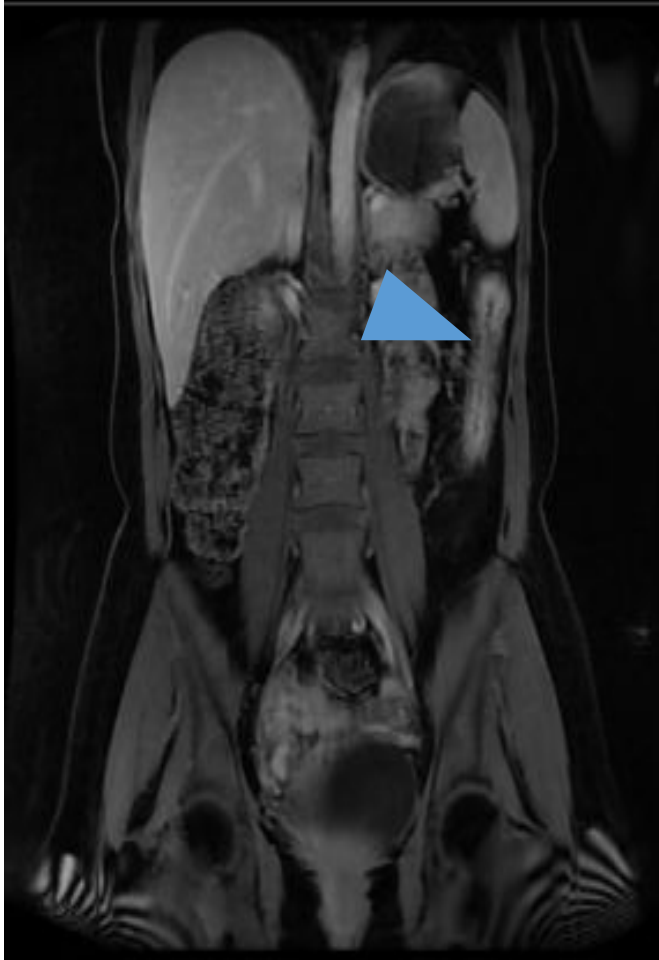
Cas : Zineb, 35ans (suite)

Coloscopie

- Rectite ulcéreuse
- **Sténose inflammatoire infranchissable du colon gauche**



Entero-IRM (janvier 2019)



Sténoses courtes iléales et colique gauche sténosant d'allure inflammatoire



S'agit-il d'une perte de réponse à l'ADA ?

1) OUI

2) NON





S'agit-il d'une perte de réponse à l'ADA ?

1) OUI

2) NON



Perte de réponse aux anti-TNF, que faire en pratique clinique?

• Vérifier l'activité de la maladie

- Biomarqueurs
- Endoscopie
- Imagerie

• Vérifier que le patient reçoit les injections!

• Des pièges à connaître

– Inflammation non liée à la MICI:

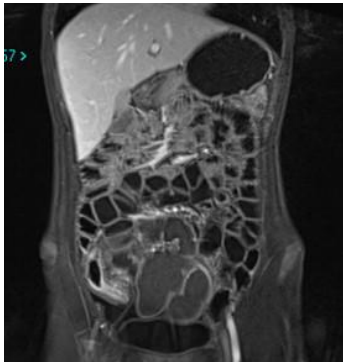
- Infections: Clostridium difficile, ...
- Autre origine: vascularite, ischémie...

– Complications ++++

- Sténoses
- Cancers

– Autres

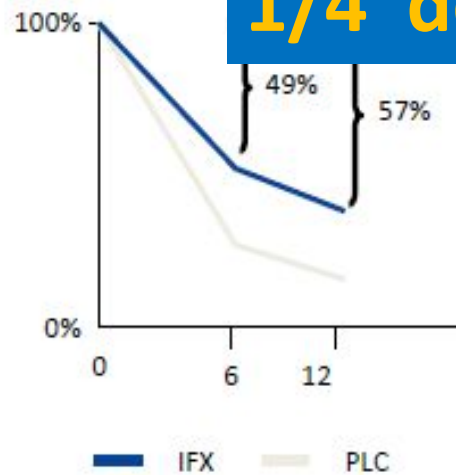
- SII
- Intolérance médicamenteuse
- Amylose
- Pullulation microbienne
- Résections intestinales



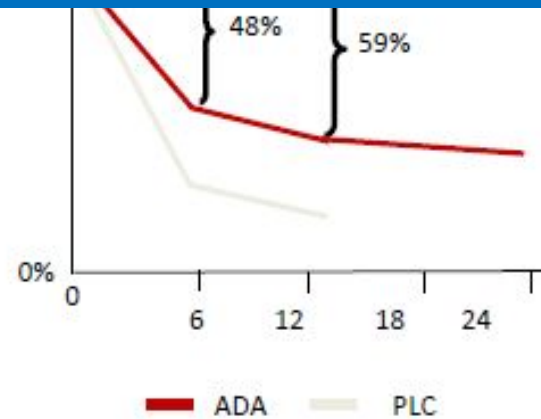
Perte d'efficacité des Anti-TNF

Loss of response "LOR"

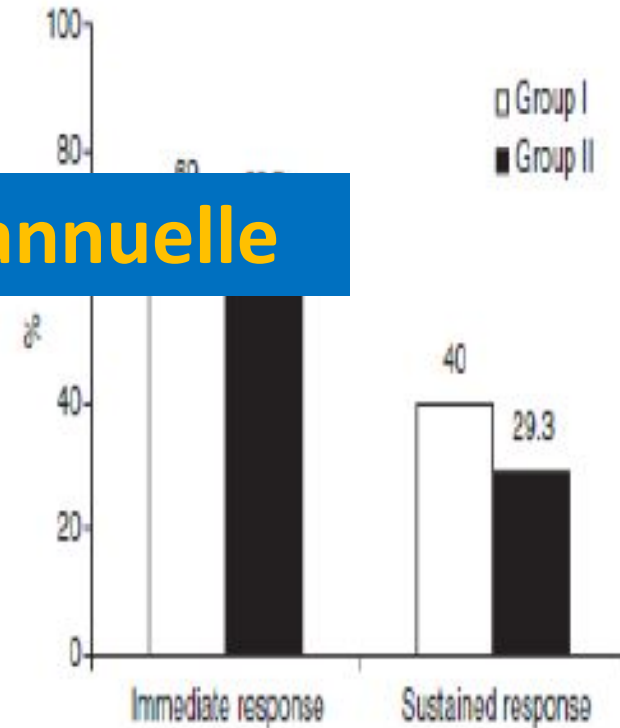
ACCENT I¹
CDAI 70 and 25 %
(week 30)



CHARM²
CDAI 70
(week 26)



1/4 de perte de réponse annuelle

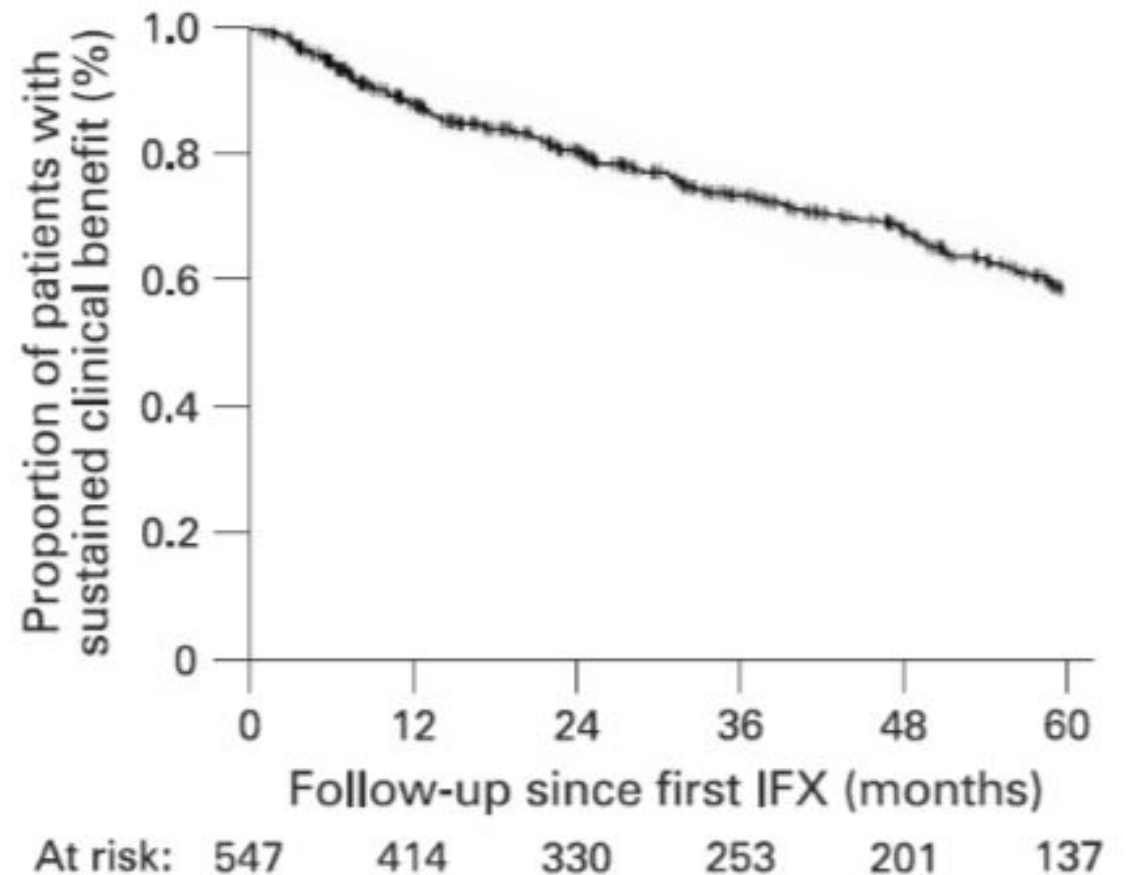


Hanauer SB et al. *Lancet* 2002;359:1541-49
Colombel JF et al. *Gastroenterology* 2007
Kopylov U et al. *APT* 2011

Cohorte de Louvain

Etude observationnelle

- 614 MC traitées par IFX entre 1994 et 2007. Suivi jusqu'en 2007 (suivi médian = 55 mois)
- Répondeurs initiaux (S4-S10) = **89%**
- Bénéfice soutenu en fin de suivi = **63%**
- **Optimisation** nécessaire chez **50%**
- % médian d'arrêt / an = **7%**



Quelle serait votre CAT devant cette perte de réponse à l'ADA ?

1) Optimisation ADA

2) Switch à l'infliximab

3) Dosage pharmacologique taux résiduels ADA et AAD

4) Swap : ustékinumab, védolizumab

Quelle serait votre CAT devant cette perte de réponse à l'ADA ?

1) Optimisation ADA

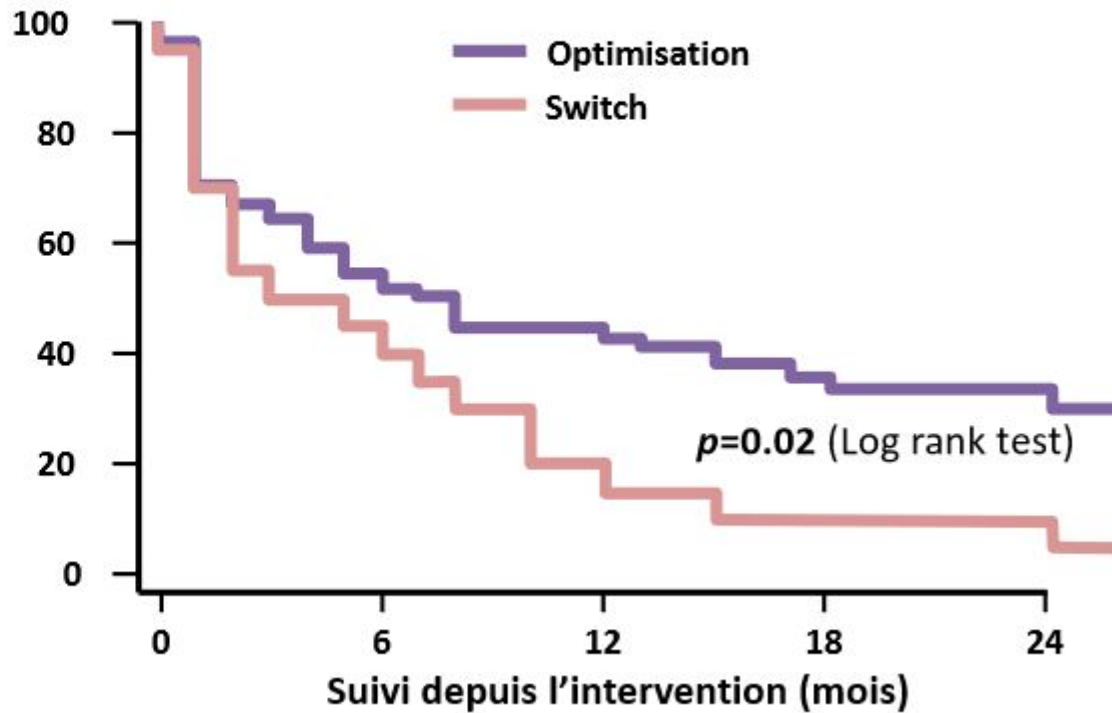
2) Switch à l'infliximab

3) Dosage pharmacologique taux résiduels ADA et AAD

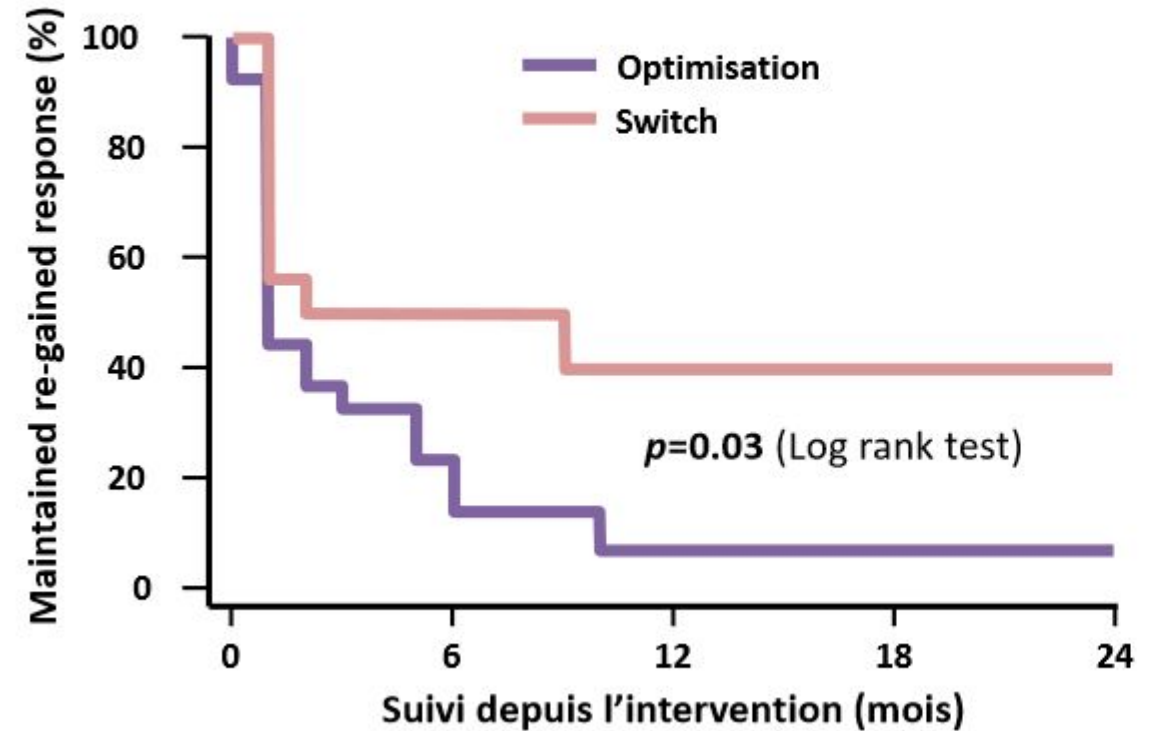
4) Swap : ustékinumab, védolizumab

Prédiction de la réponse à l'optimisation à partir des taux et des anticorps

Taux bas – Ac bas



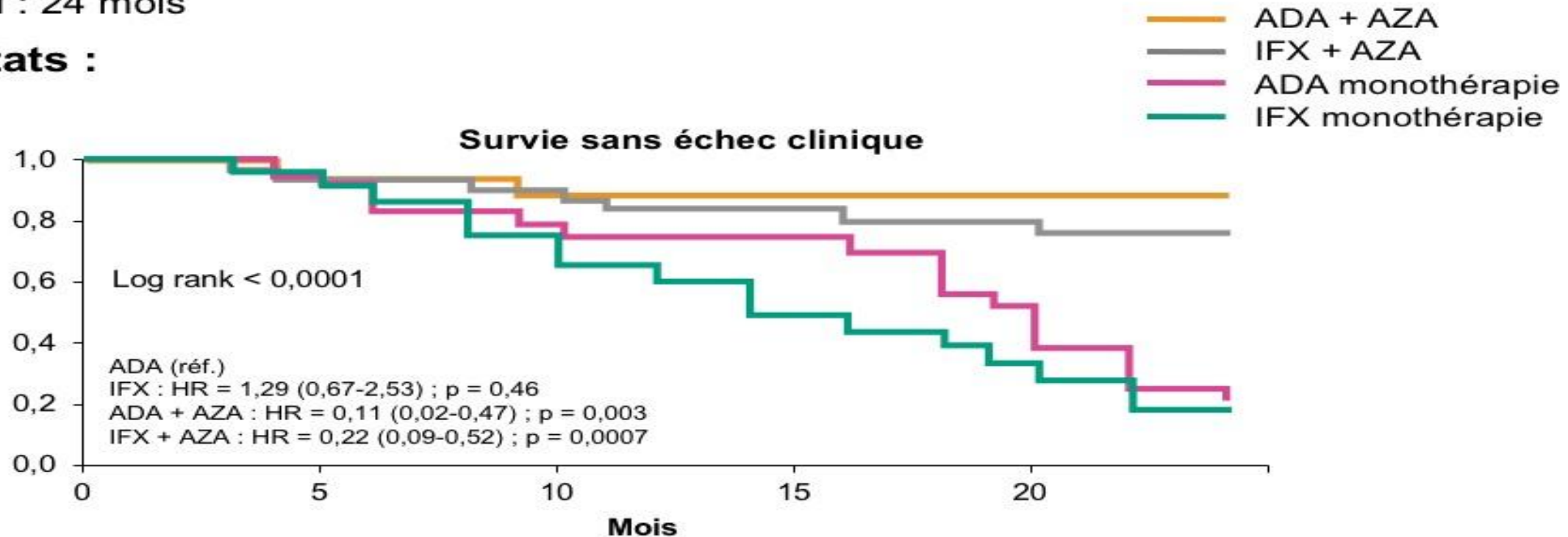
Taux bas – Ac élevés



Faut-il associer un IS à un 2^e anti-TNF en cas d'échec immunogène du premier?

- Essai randomisé, bicentrique incluant des patients en échec immunogène d'un premier anti-TNF optimisé
 - 2^e anti-TNF monothérapie (n = 45) versus 2^e anti-TNF + AZA (n = 45)
 - Suivi : 24 mois

• Résultats :

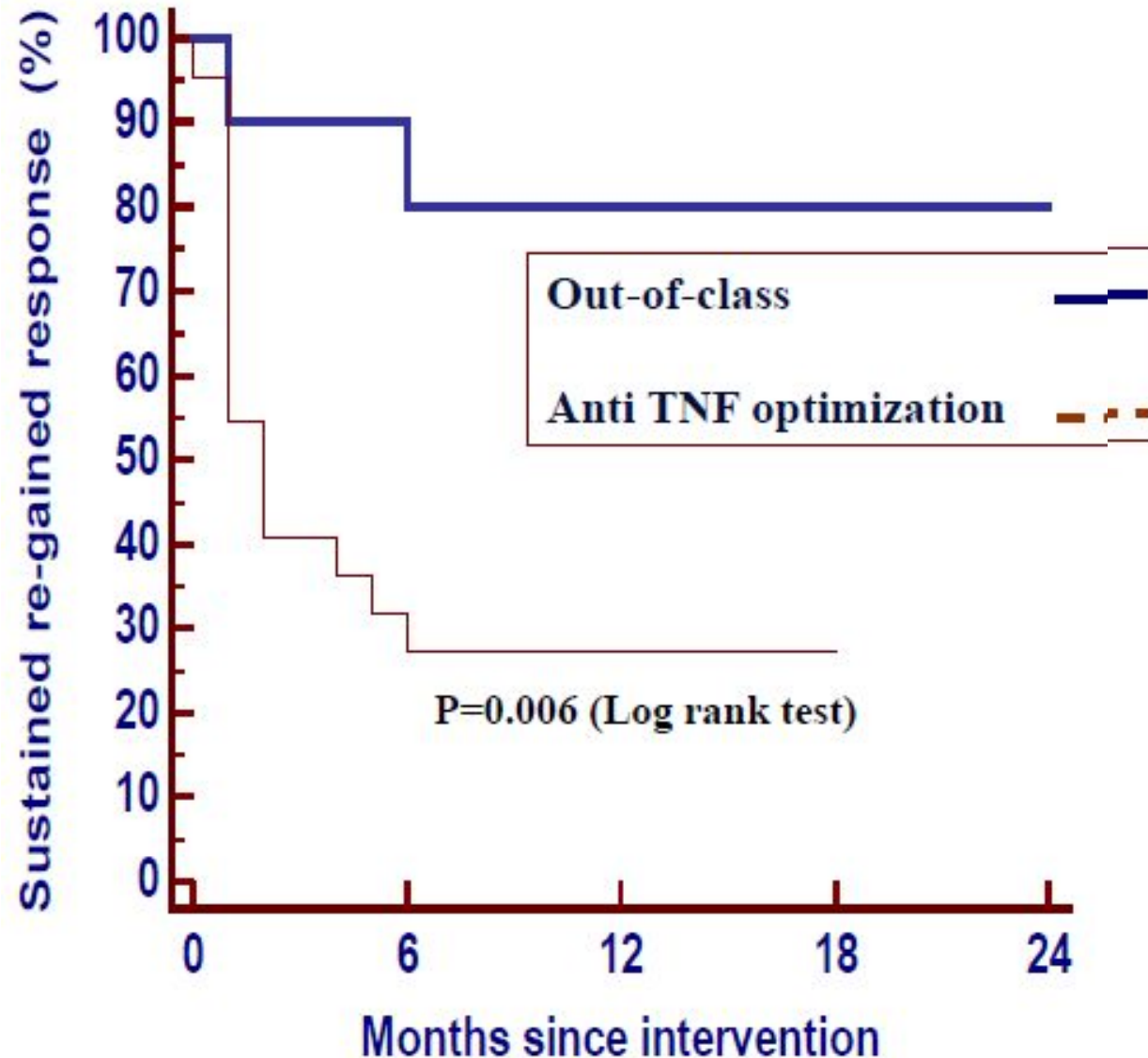


→ **La combothérapie est plus efficace que la monothérapie après un switch quel que soit l'anti-TNF**

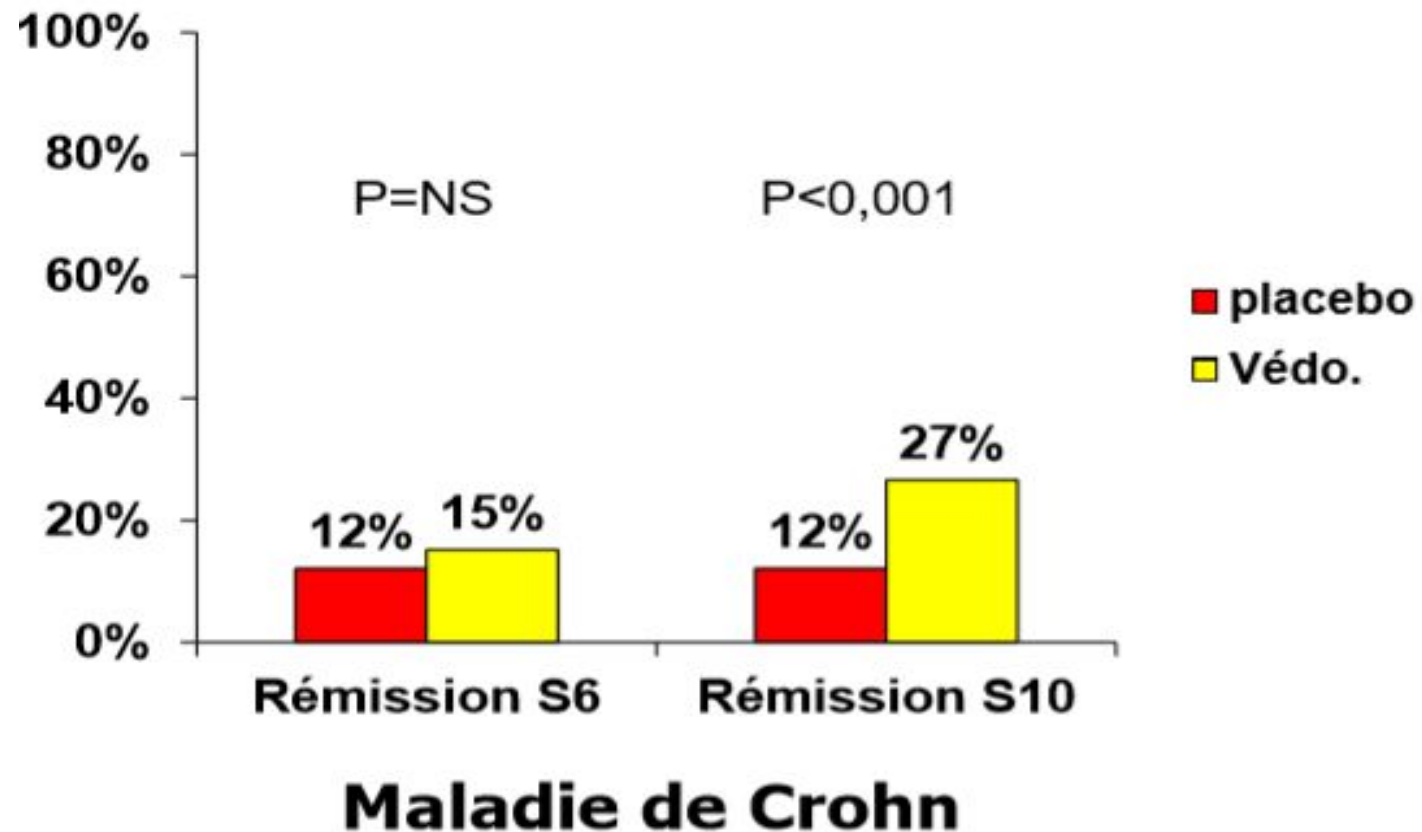
Taux adéquats* – Inflammation active

Adequate:
IFX > 3.8mcg/ml
ADA > 4.5mcg/ml

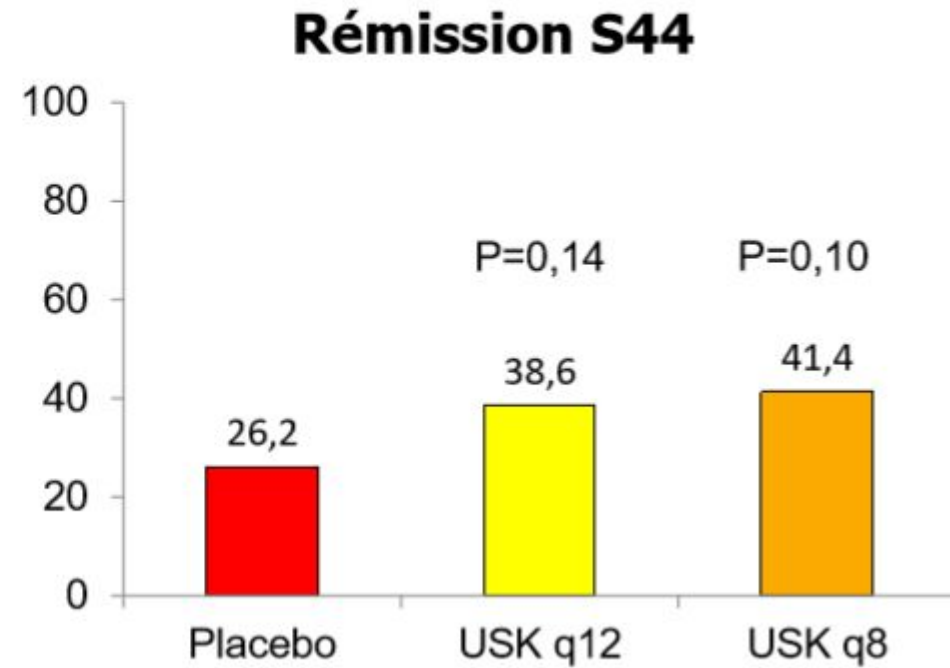
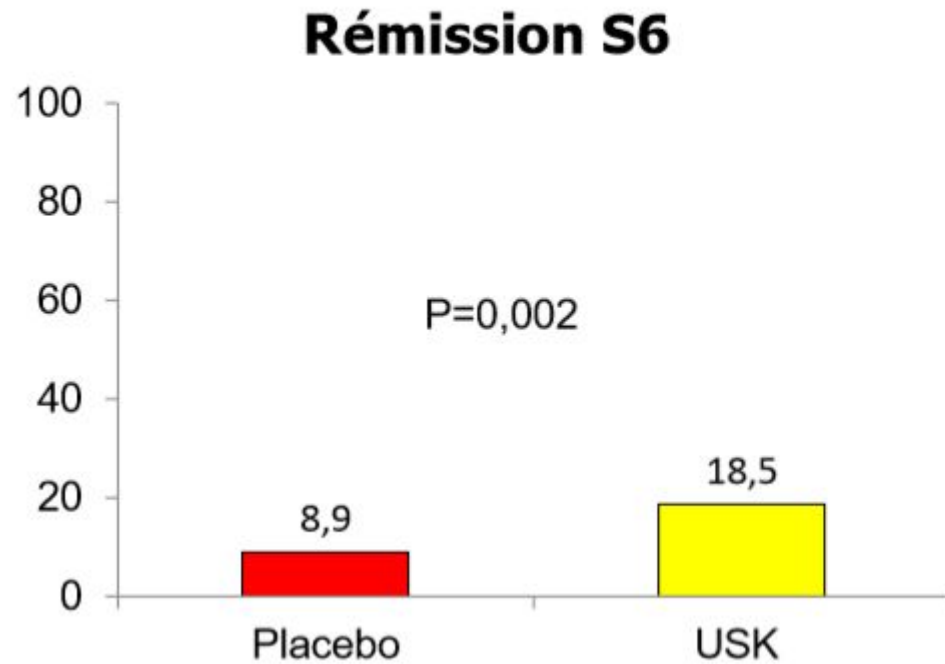
**Swap
Changer de classe!!**



Efficacité du védolizumab après échec d'un anti-TNF : Essai GEMINI



Efficacité de l'ustékinumab après échec d'un anti-TNF dans la MC : essais UNITI-1 et IM-UNITI



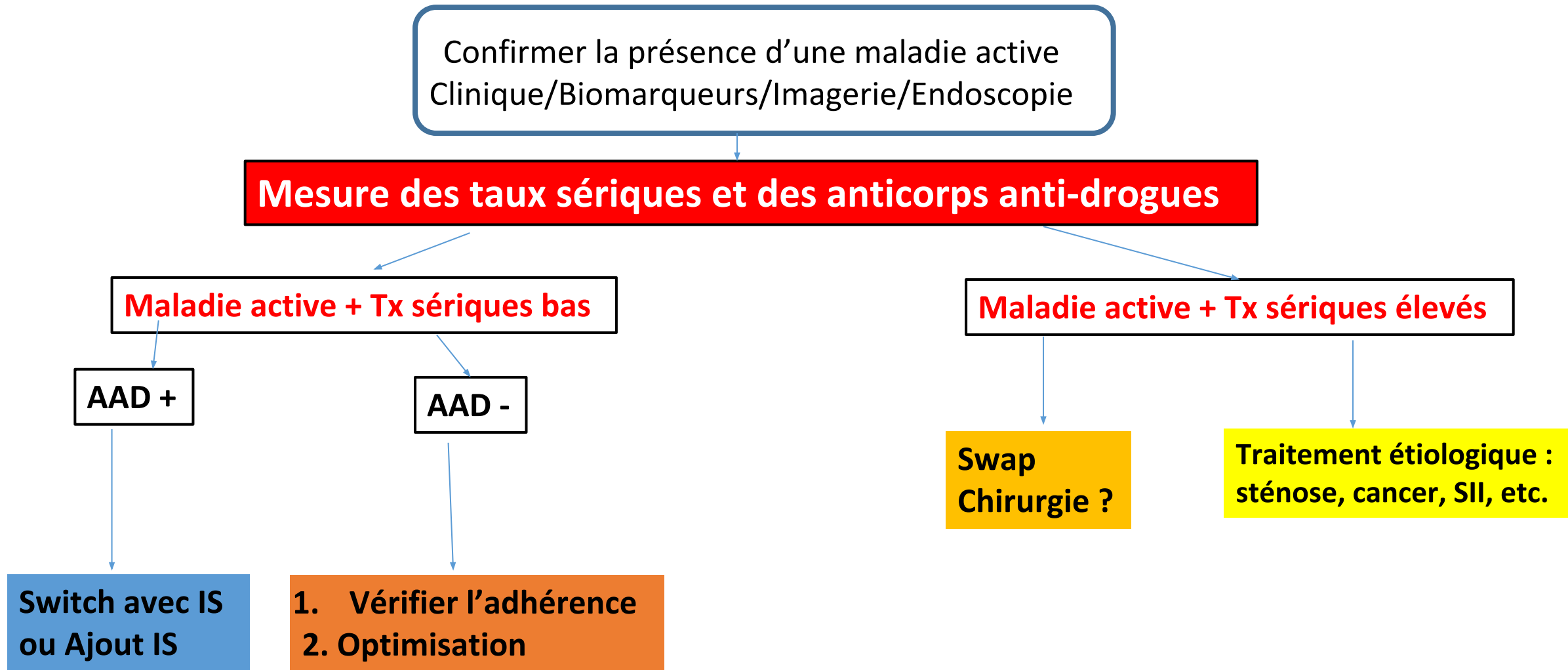
***Réponse clinique observée à la semaine 6**

***Environ 50 % des patients en rémission clinique à la semaine 44**

En cas de swap vers le védolizumab ou l'ustékinumab

- Pas de franche différence d'efficacité
- Particularités comme le psoriasis
- Réponse insuffisante en **vie réelle** pour obtenir l'objectif de **cicatrisation muqueuse** après échec des anti-TNF
- Intérêt d'études pour positionner **l'optimisation**

Proposition d'algorithme en cas de perte de réponse



Cas : Zineb, 35ans (suite)

- Janvier 2019:

- Dosage pharmacologique :

- *Taux résiduel d'ADA bas

- *Ac anti-ADA nul

Cas : Zineb, 35ans (suite)

- Janvier 2019:

- Décision d'optimiser l'ADA 40mg/sem

- Evolution 3 mois après:

- Accentuation douleurs parfois sub-occlusion



Quelle votre option thérapeutique après échec 1^{ère} ligne d'Anti-TNF optimisé?

- Switcher à un autre Anti-TNF
- Swap
- Dilatation endoscopique
- Chirurgie

Indications indiscutables à la chirurgie



- **En urgence**

- Occlusion complète
- perforation

- **En situation électorale**

- **Sténose symptomatique fibreuse non inflammatoire**

- *Chirurgie d'emblée

- *après échec dilatation ou anti TNF

- **Signe de dégénérescence**

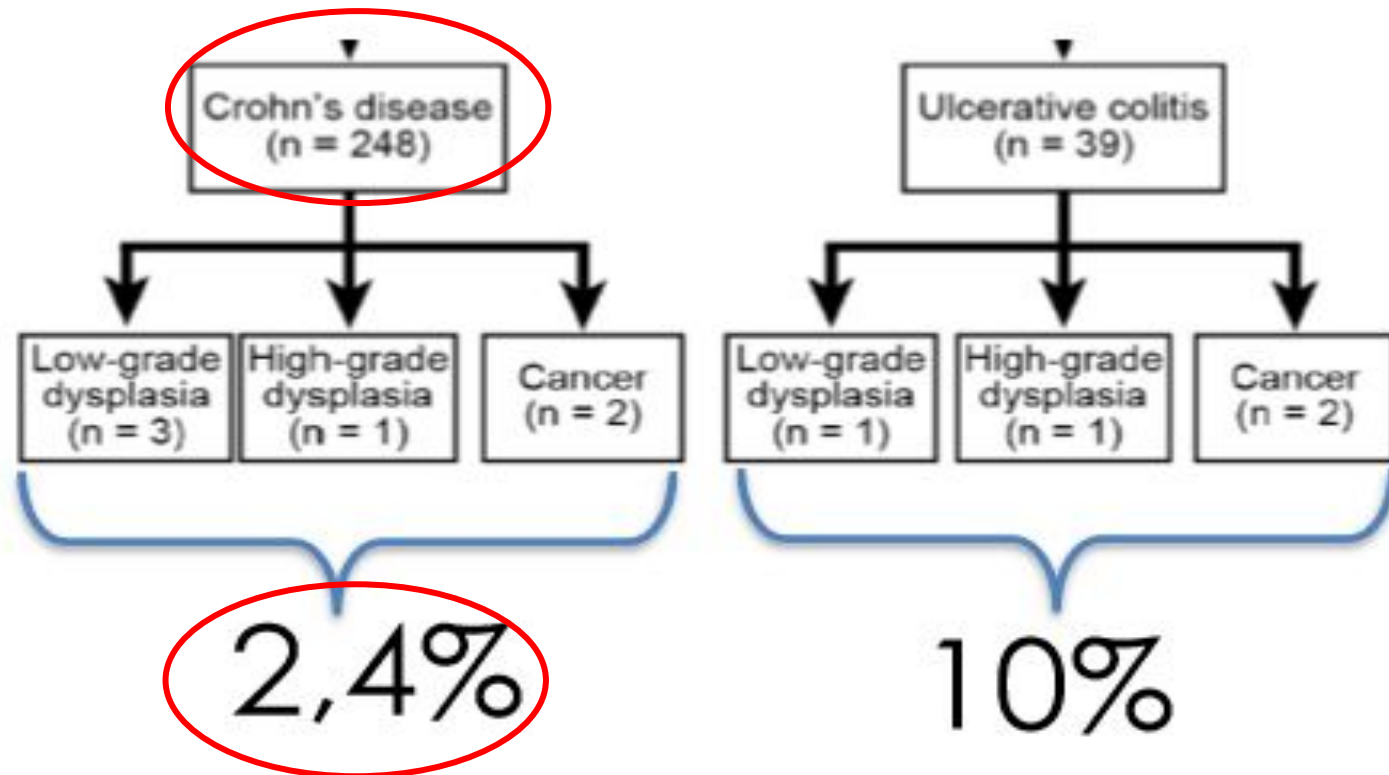
- *dysplasie moyen ou haut grade ou adénocarcinome

Detection of Dysplasia or Cancer in 3.5% of Patients With Inflammatory Bowel Disease and Colonic Strictures

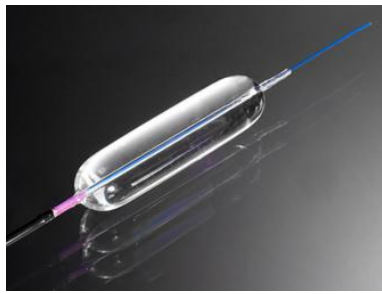


Mathurin Fumery,^{1,2} Guillaume Pineton de Chambrun,⁵ Carmen Stefanescu,²
Anthony Buisson,¹ Aude Bressenot,¹ Laurent Beaugerie,⁶ Aurelien Amiot,⁷ Romain Altwegg,^{2,2}
Guillaume Savoye,^{5,5} Vered Abitbol,^{1,1} Guillaume Bouguen,^{1,1} Marion Simon,^{8,8}
Jean-Pierre Duffas,^{3,3} Xavier Hébuterne,^{2,2,2} Stéphane Nancey,^{5,5,5} Xavier Roblin,^{1,1,1}
Emmanuelle Leteurtre,^{1,1,1} Gilles Bommelaer,¹ Jeremie H. Lefevre,^{8,8,8} Francesco Brunetti,^{4,4,4}
Françoise Guillon,^{2,2,2} Yoram Bouhnik,² and Laurent Peyrin-Biroulet^{5,5,5}

**293 patients
– 16 centres**



- Facteur de risque (MC) : absence de maladie active au moment de la sténose

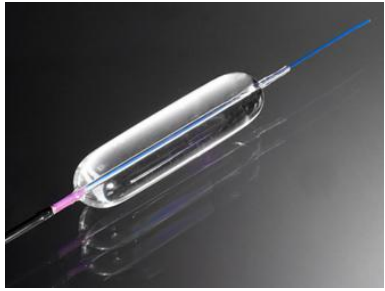


La dilatation endoscopique

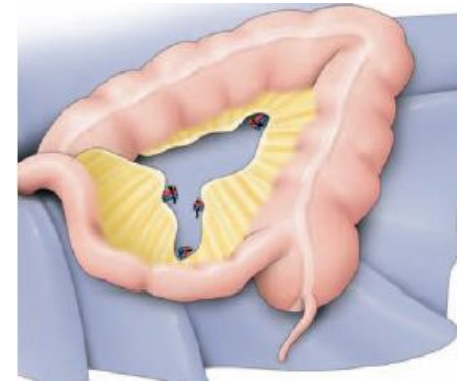
Indications et Résultats

Tableau 1 Résultats de la dilatation endoscopique dans la MC à partir des principales études de la littérature

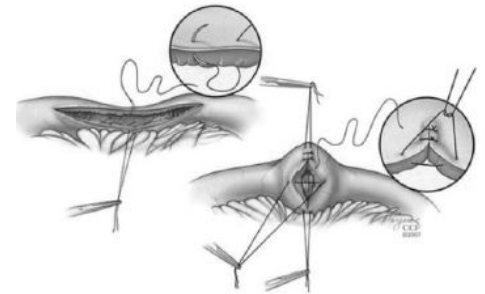
Auteurs	Nombre de patients	Sténose anastomotique (%)	Succès à court terme (%)	Complications (%)	Nouvelle dilatation (suivi moyen en mois)	Nécessité de chirurgie (%)
Blomberg et al. [14]	27	100	85	15	33,3 % (19)	29,6
Couckuyt et al. [13]	55	62	90	11	63,6 % (34)	38,1
Dear et al. [17]	22	95	99	0	45,5 % (46)	27,3
Sabate et al. [18]	38	68	84	9	71,1 % (60)	39,5
Thomas-Gibson et al. [15]	59	90	73	2	83 % (29)	59,3
Morini et al. [19]	43	72	79	6	72 % (64)	58,2
Singh et al. [20]	17	24	96	10	47,1 % (18,8)	17,6
Stienecker et al. [11]	25	52	97	3	48 % (81)	20
Mueller et al. [12]	55	23	76	1,8	31 % (44)	23
Van Assche et al. [10]	138	84	97	5	46 % (69,6)	24
Gustavsson et al. [16]	178	80	77	5,3	20 % (60)	36



Traitement endoscopique ou chirurgical en fonction des caractéristiques de la sténose



Endoscopie	Chirurgie
Accessible en endoscopie	Non accessible
Anastomotique	De Novo
Axiale \pm angulaire	Non cathétersisable
Unique	Multiple
< 5cm	> 5cm
Absence de complications associées	Complications / abcès, fistules



Indication de choix du traitement endoscopique = sténose anastomotique cicatricielle (courte, unique, axiale)



Sténose colique Crohnienne

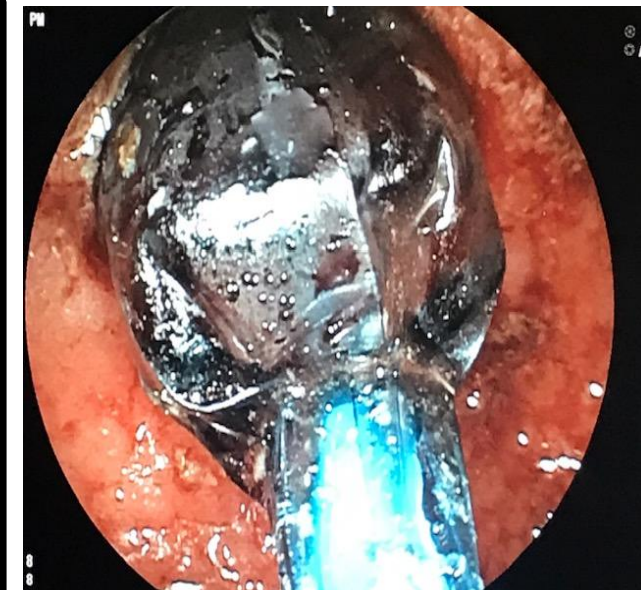
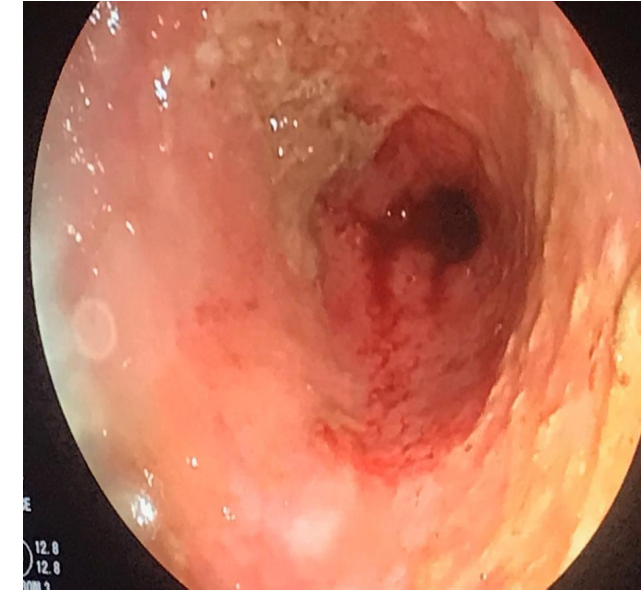
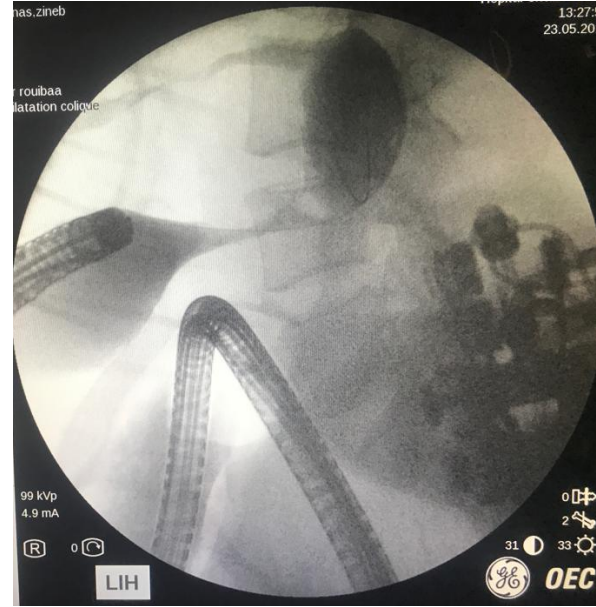
5.2.4. ECCO-ESCP Statement 4D

The treatment of choice for large bowel stricture is balloon dilatation or segmental resection. Strictureplasty is not recommended [EL3]

Cas : Zineb, 35ans (suite)

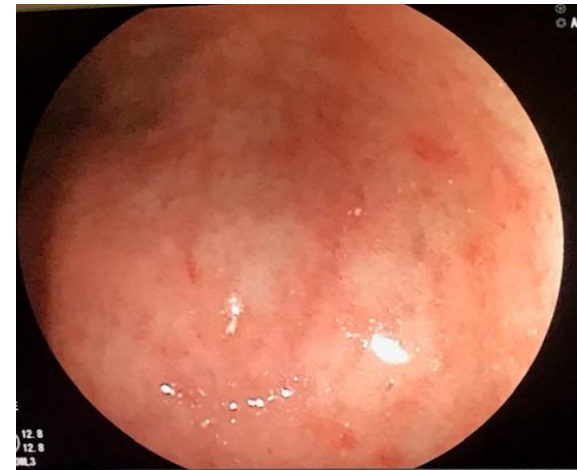
Décision: Dilatation endoscopique au ballonnet

- Sténose inflammatoire infranchissable du colon gauche, dilatation par ballonnet gonflé à 16,5mm (4 ATM) pendant 2min
- Succès technique
- Pas de complication



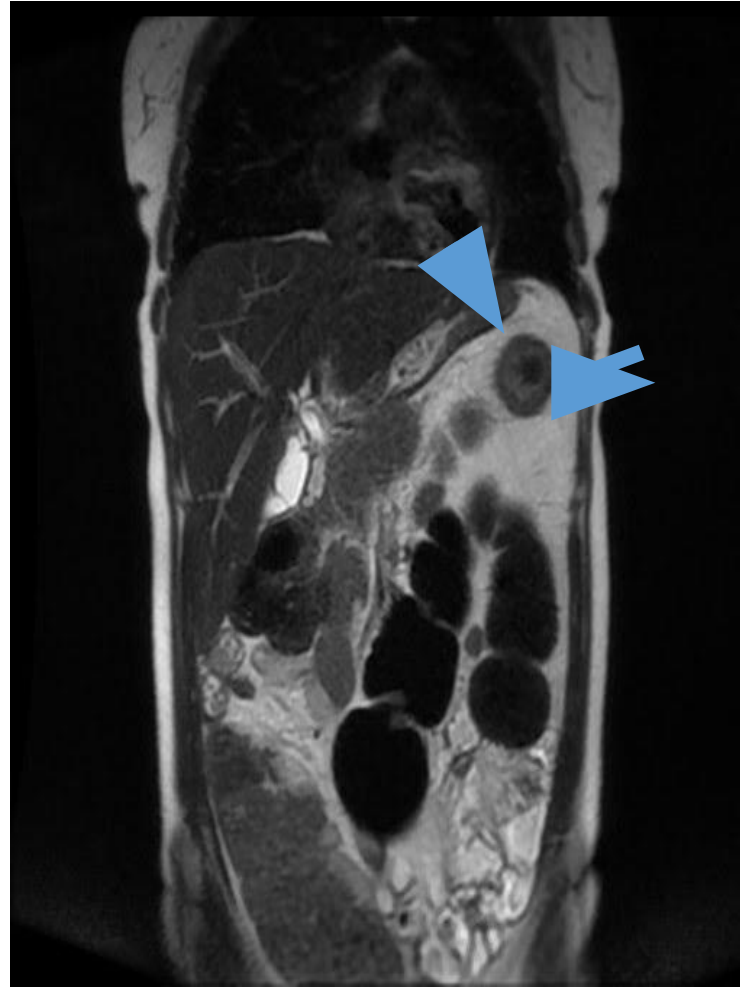
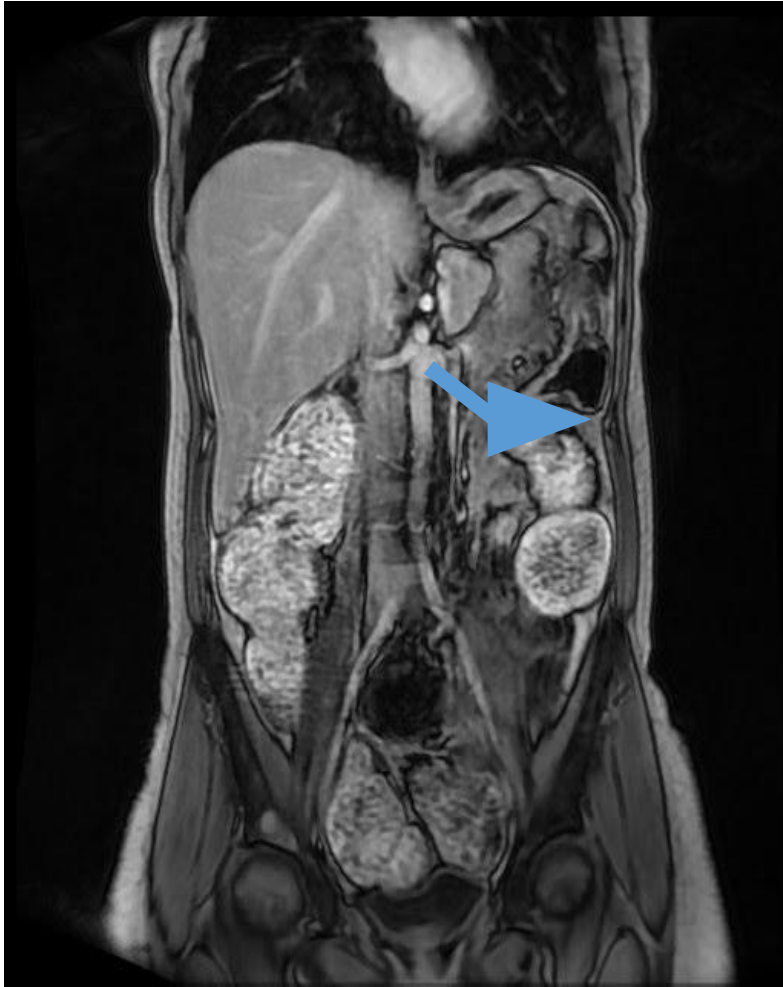
Synthèse

- femme, 35 ans
- **MC iléo-colique** évoluant depuis **9 ans**
 - Phénotype **sténosant (iléal et colique gauche)**
 - En échec d'un **traitement conventionnel**
 - **1^{ère} ligne Anti-TNF : Adalimumab**
 - **Perte de réponse :**
 - + Sous-dosage → **Optimisation** →
 - + Complication: sténose → **Dilatation**



Cicatrisation muqueuse

Entero-IRM de contrôle 6mois (après optimisation Anti-TNF et dilatation)



Réponse radiologique: cicatrisation trans-mural de l'atteinte iléale,
Amélioration du score Maria au niveau de la sténose colique gauche

Autres alternatives thérapeutiques à la dilatation?

- Prothèses métalliques auto-expansibles et biodégradables
- Injections de substances: corticoïdes, anti-TNF
- « Stricturoplastie » endoscopique

Endoscopic treatment with self-expanding metal stents for Crohn's disease strictures

C. Loras^{*†}, F. Pérez-Roldán[‡], J. B. Gornals[§], J. Barrio[¶], F. Igea^{**}, F. González-Huix^{††}, P. González-Carro[‡], M. Pérez-Miranda[¶], J. C. Espinós^{**†}, F. Fernández-Bañares^{**†} & M. Esteve^{**†}

- Série de 17 patient
- Sténose colique de novo ou anastomotiques, réfractaire aux traitement médical et ou endoscopique
- Prothèse couverte ou partiellement couverte

Conclusions

The placement of self-expanding metallic stent in Crohn's disease maintained over a period of 4 weeks is a safe, effective treatment for strictures refractory to medical treatment and/or balloon dilatation, and might be an alternative endoscopic treatment in these patients.



ORIGINAL ARTICLE

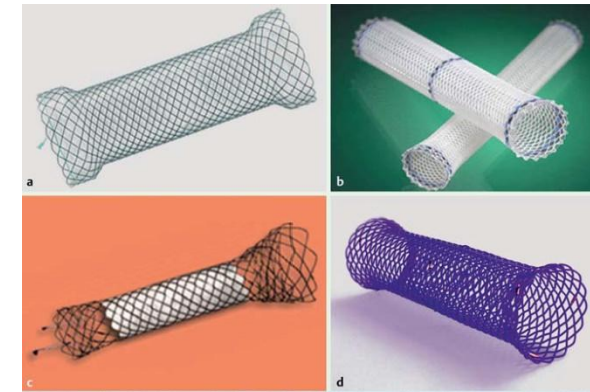
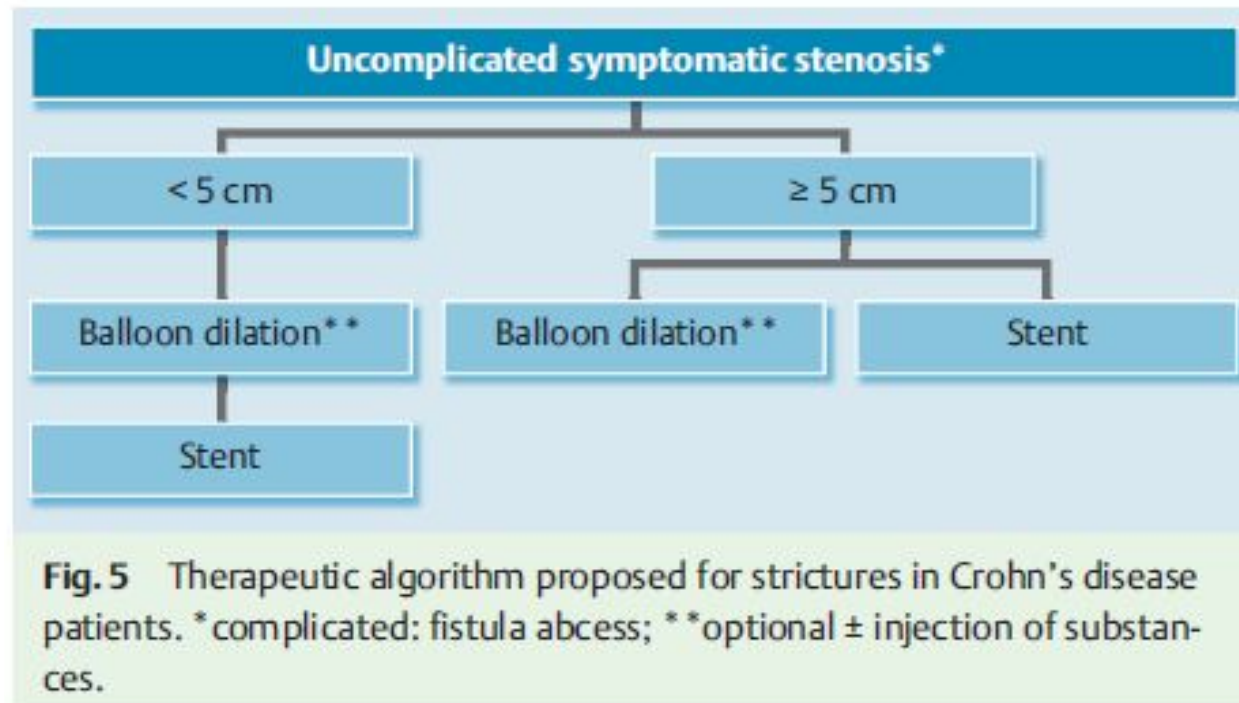
Safety and Efficacy of Extractible Self-expandable Metal Stents in the Treatment of Crohn's Disease Intestinal Strictures: A Prospective Pilot Study

Alain Attar, MD, PhD,* Vincent Maunoury, MD, PhD,[†] Kouroche Vahedi, MD,[‡] Gwennola Vernier-Massouille, MD,[†] Setakhr Vida, MD,* Philippe Bulois, MD,[†] Jean Frédéric Colombel, MD,[†] Yoram Bouhnik, MD, PhD* and the GETAID

CONCLUSIONS:

Even if stenting appears an effective technique in treating symptomatic CD intestinal strictures, the procedure is associated with a prohibitively high rate of spontaneous migrations and complications

The role of stents in the treatment of Crohn's disease strictures



POINTS FORTS

1. Ecarter les **causes d'une fausse perte de réponse** avant de conclure à un vrai échec du traitement ANTI-TNF.
2. Les **dosages pharmacologiques** permettent de mieux comprendre le mécanisme de la perte de réponse .
3. Le choix entre **switch et swap** constitue la première étape pour déterminer le traitement de deuxième ligne.
4. La **combothérapie** est de règle avec une deuxième anti-TNF après immunisation contre un premier.
5. la **dilatation endoscopique** est une technique sûre et efficace dans le traitement des sténoses Crohniennes.