

Reunion de consensus sur la maladie de Crohn 2013

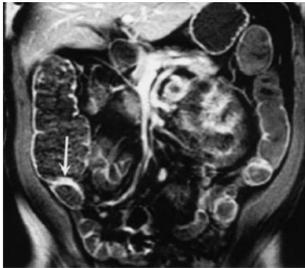
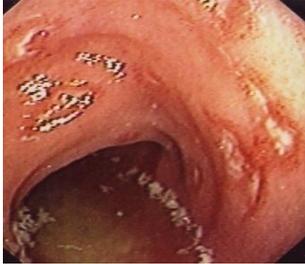
**Prévention de la récurrence post opératoire
après resection intestinale et
anastomose ileo-colique**

Dr GAMAR

INTRODUCTION

- 80% des patients atteints de maladie de Crohn auront recours à la chirurgie.
- chirurgie ne guérit pas MC et ne prévient pas les récurrences
- La récurrence post op est quasi systématique
- Intérêt de prévenir et de traiter les récurrences post opératoires
- Epidémiologie, histoire naturelle et traitement préventif

3 types de récurrence post-opératoire



Morphologique



Clinique



Chirurgicale



Chirurgie

Taux de récurrence après chirurgie :

- **Récurrence clinique:**

30% à 3 ans and 60% à 10 ans⁴

- **Récurrence endoscopique:**

70-90% à 1 an^{2,3}

- **Récurrence histologique :**

1 semaine après la chirurgie¹

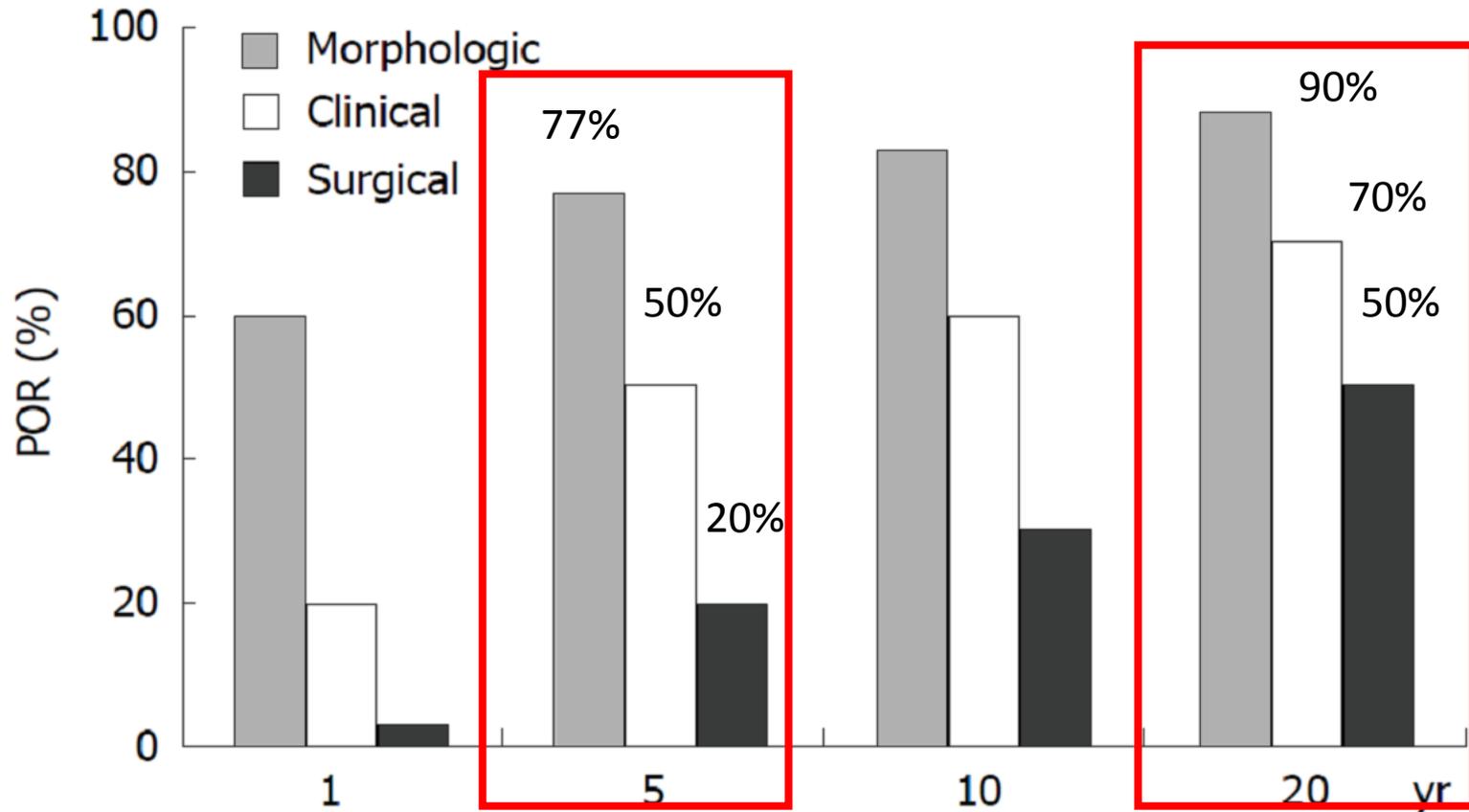
[1] D'Haens Gastroenterology 1998

[2] Olaison Gut 1992

[3] Rutgeerts Gastroenterology 1990

[4] Sachar Med Clin North Am 1990

FREQUENCE DES RPO



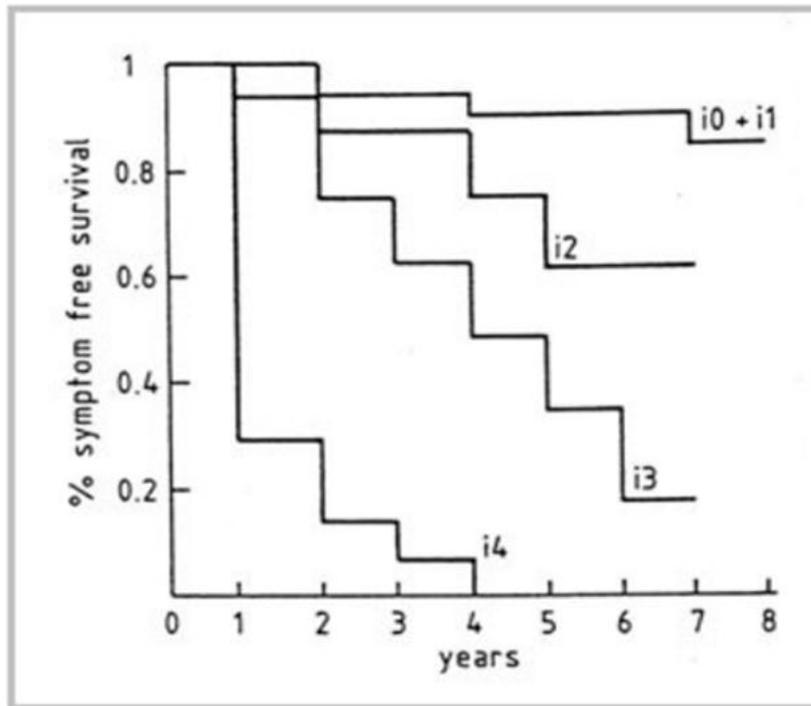
clinical Gastro-enterology and Hepatology 2008;6:616-620

HISTOIRE NATURELLE

- La récurrence endoscopique est plus fréquente que la récurrence clinique
- Elle précède la récurrence clinique et peut se voir qlq semaines à qlq mois après la chirurgie
- Le site le plus fréquent de récurrence est le versant proximal de l'anastomose intestinale.

HISTOIRE NATURELLE

RISQUE DE RECIDIVE CLINIQUE



Risque de
récidive à 3 ans

i0 < 10 %

i1 < 10 %

i2 < 15 %

i3 > 40 %

i4 > 90 %

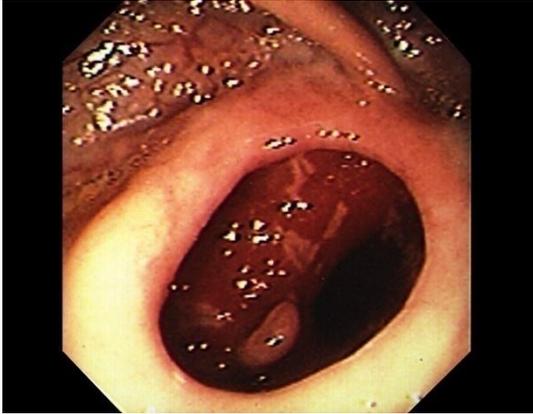
Rutgeerts, GE 1990; 99: 956

DIAGNOSTIC DES RECIDIVES RPO

Ileocolonoscopy is the gold standard in the diagnosis of post-operative recurrence by defining the presence and severity of morphologic recurrence and predicting the clinical course. Ileocolonoscopy is recommended within the first year after surgery where treatment decisions may be affected.

The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease:

La coloscopie reste la référence



i1



i3



i2



i4

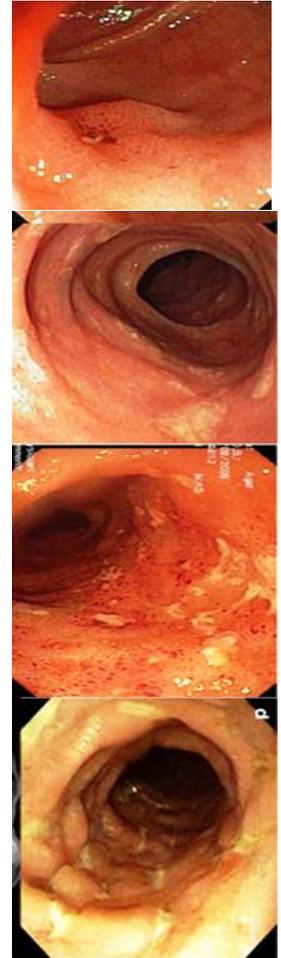
score endoscopique de Rutgeerts

Analyse des lésions en amont de l'anastomose

L'aspect de l'iléon terminal RE → meilleur facteur prédictif de RC

. Classification de Rutgeerts.

| Stade | Lésions |
|-----------------|--|
| Stade i0 | absence de lésion |
| Stade i1 | pas plus de 5 ulcérations iléales aphtoïdes en muqueuse saine |
| Stade i2 | > 5 ulcérations aphtoïdes avec muqueuse intercalaire normale ou ulcération plus large ou limitée à l'anastomose (sur moins d'1 cm de long) |
| Stade i3 | iléite diffuse avec muqueuse intercalaire inflammatoire |
| Stade i4 | iléite diffuse avec ulcérations creusantes et/ou sténose |



l'iléocoloscopie reste le gold standard en 2013

i0 et i1 remission
Peu de risque de
progression

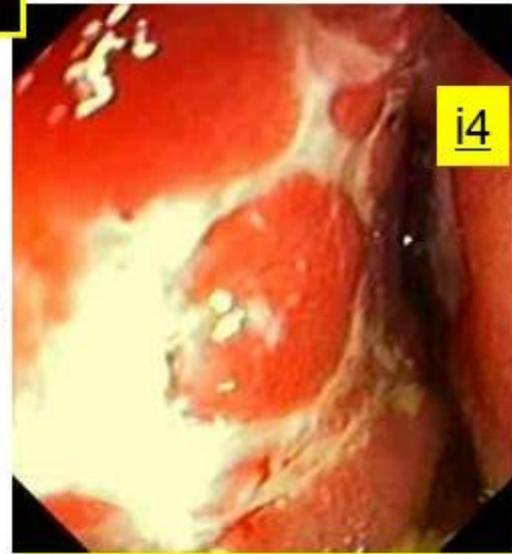


Intérêt prédictif du
score de Rutgeerts

A réaliser 6-12 mois
après la chirurgie



i2,i3,i4 rechute
Risque +++ d'une
2eme chirurgie



Facteurs de risque reconnus de la récurrence post-opératoire : ECCO

- Tabagisme actif
- 2nde résection intestinale
- résection étendue du grêle
- Atteinte ano-périnéale
- Maladie fistulisante
- Absence de traitement préventif postopératoire

Quel traitement faut-il proposer après résection?

- sevrage tabagique
- 5-ASA
- Antibiotiques
- Probiotiques
- Budésonide
- Azathioprine
- antiTNF

Probiotiques

Alimentary Pharmacology & Therapeutics

Meta-analysis: targeting the intestinal microbiota in prophylaxis for post-operative Crohn's disease

G. A. DOHERTY, G. C. BENNETT, A. S. CHEIFETZ & A. C. MOSS

Table 1. Summary of studies suitable for inclusion in meta-analysis

| Author | Years | Intervention | Number | Follow-up | Outcomes | Risk of bias assessment | Jadad quality score |
|------------|-------|--|--------|-----------|--|-------------------------|---------------------|
| Chermesh | 2007 | Synbiotic 2000 daily or placebo | n = 55 | 24 months | Cumulative clinical and endoscopic recurrence to 24 months | Unclear | 3 |
| Madsen | 2008 | VSL#3 (900 billion bacteria) or placebo twice daily | n = 50 | 3 months | Endoscopic recurrence at 3 months | Unclear | 2 |
| Marteau | 2006 | Lactobacillus johnsonii (LA1) 2×10^9 cfu twice daily or placebo | n = 98 | 6 months | Clinical and endoscopic recurrence at 6 months | Low | 5 |
| Prantera | 2002 | Lactobacillus GG, 12 billion cfu/day or placebo | n = 45 | 52 weeks | Clinical and endoscopic recurrence at 52 weeks | Low | 5 |
| Van Gossum | 2007 | Lactobacillus johnsonii (LA1) 10^{10} cfu/day or placebo | n = 70 | 3 months | Clinical, endoscopic and histological recurrence at 3 months | Low | 5 |

Pas d'efficacité dans la prévention de la récurrence post-Op

Budésonide

2 études prospectives, randomisées, contrôlées

Aucune efficacité démontrée

Antibiotiques :

métronidazole et ornidazole

- Métronidazole

20 mg/kg/j débuté 1 semaine après la chirurgie (n=60)

A 3 mois: la récurrence endoscopique sévère (i3 ou i4) était moins fréquente chez les malades traités (13% vs 43%; P=0,02).

A 1 an: Le taux de récurrence clinique était plus faible dans le groupe traité (4% vs 25%) mais la différence n'était plus observée à 2 et 3 ans.

effets secondaires ++

2 méta-analyses 5-ASA

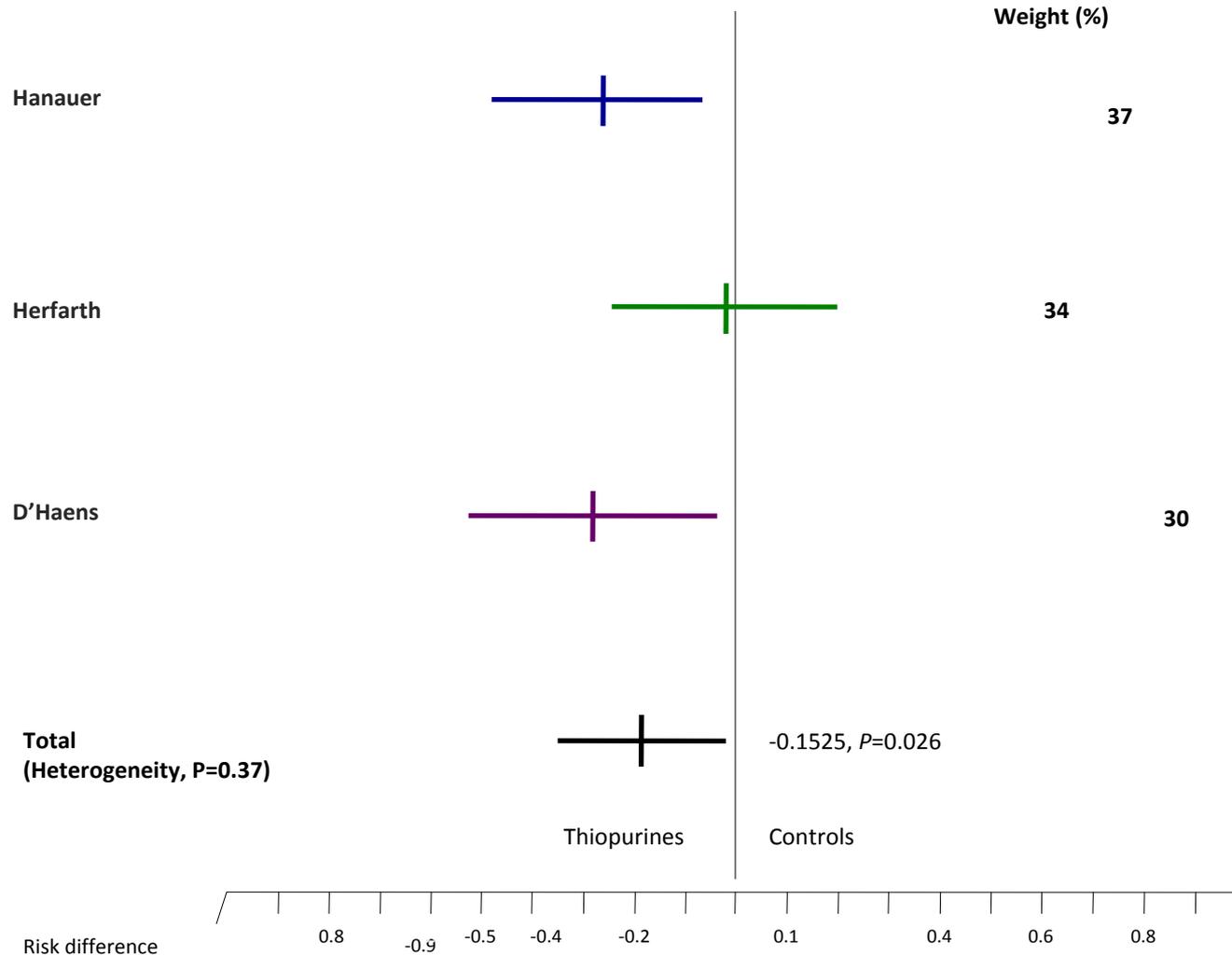
- Doherty G, Bennett G, Patil S, et al. Interventions for prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 2009
- Ford AC, Kane SV, Khan KJ, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2011

**Pas ou légère efficacité des 5-ASA en terme de
prévention des récives**

5ASA ET PREVENTION DES RPO

- Effet modeste des 5 ASA dans la prévention des RPO à peine 15 % > au placebo et que le nombre de malade à traiter pendant 1 à 2 ans pour prévenir une récurrence est important (NNT =12) soulevant le problème du coût du traitement
- Grande hétérogénéité des posologies utilisées dans les essais
- Bonne tolérance des 5 ASA

Les thiopurines, une efficacité modeste en pré-mais aussi en post-opératoire



Endoscopic recurrence (i2-4) at 1 year, NNT = 7

Azathioprine

Méta-analyse: efficacité des thiopurines dans la récurrence pos-opératoire de la MC

- 4 essais contrôlés randomisés; n=433
- A 1 et 2 ans : AZA + efficace sur la récurrence clinique que le placebo
- A 1 an : AZA + efficace que placebo sur la récurrence endoscopique (≥ 2)
- Pas de bénéfice dans la prévention des lésions endoscopiques très sévères
- **Au total** : efficacité modeste
Effets indésirables plus fréquents

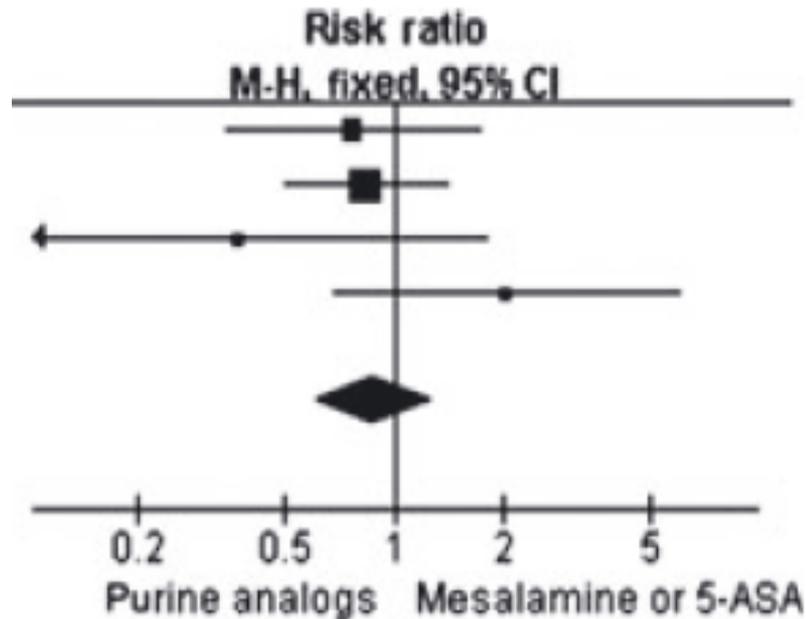
THIOPURINE ET PREVENTION DES RPO

199 thiopurines / 191 5 ASA

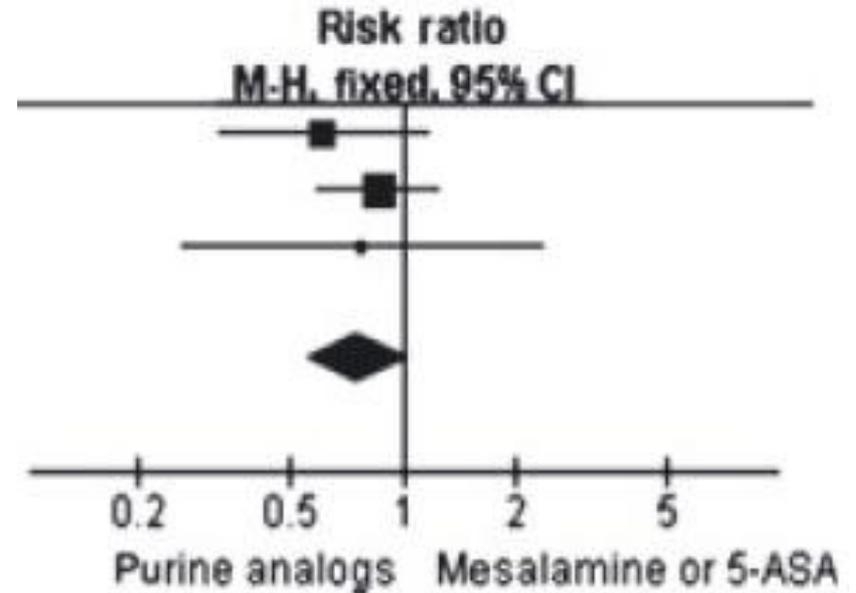
Pas de différence significative sur RC a 1 et 2 ans

18.6 vs 20.9%

29.9 vs 38.2%



RR: 0.88, 95% CI: 0.60–1.30,
 $p = 0.53$ NS



RR: 0.76, 95% CI: 0.55–1.05,
 $p = 0.10$

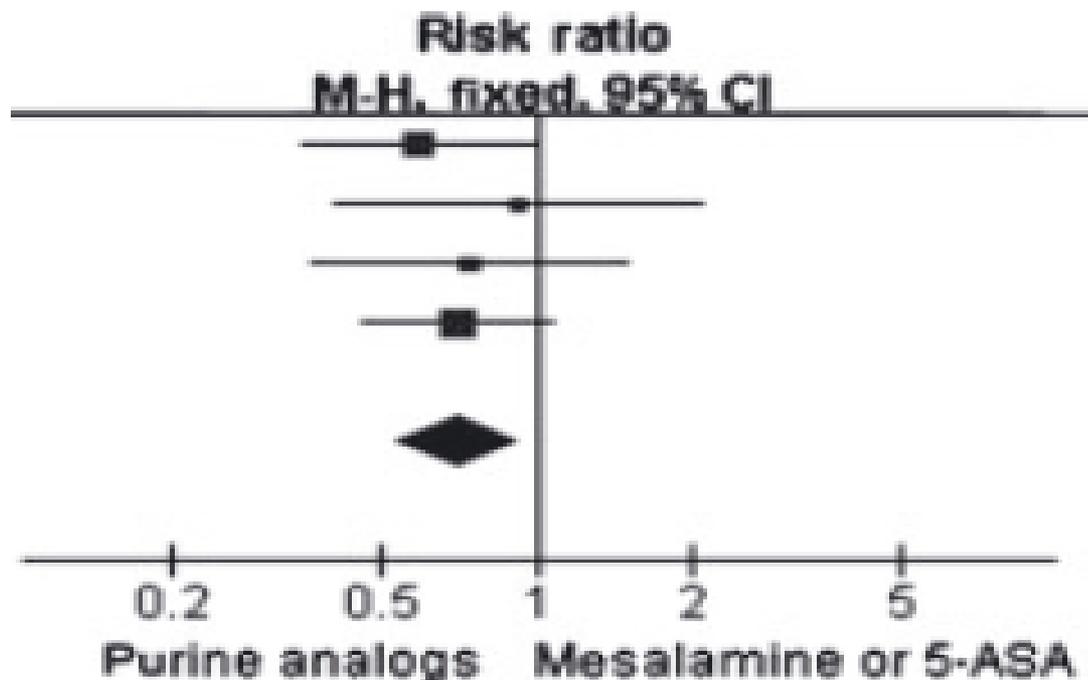
THIOPURINES ET PREVENTION DES RPO

4 RCT thiopurines vs 5 ASA

289 patients(148 thiopurines/141 5 ASA)

Thiopurines>5ASA pour récurrence endoscopique

RE a 1 an 32.4% vs 46.1% DS



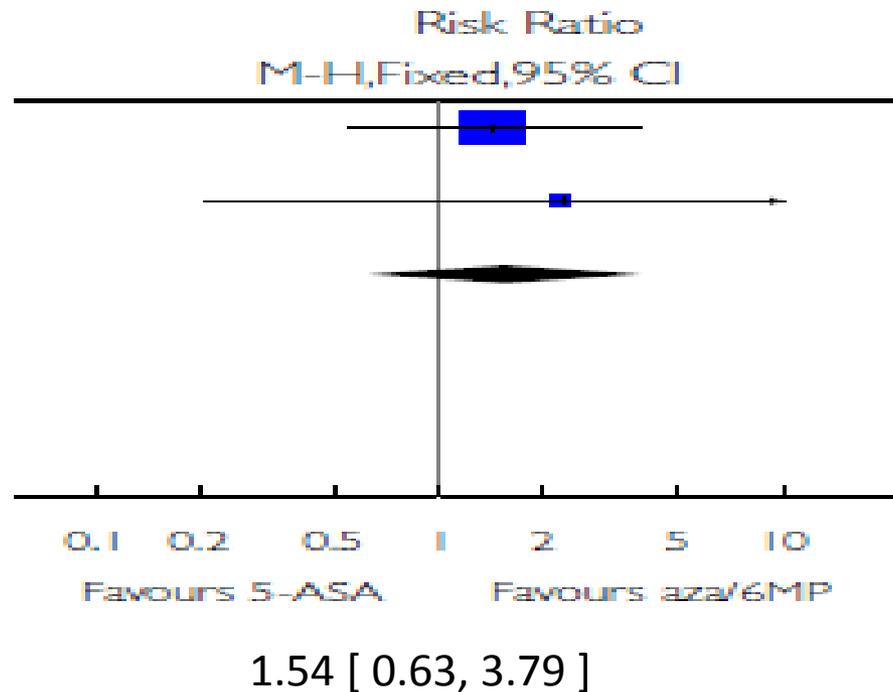
RR:0.71, 95% CI: 0.53–0.94, p = 0.02

THIOPURINES ET PREVENTION DES RPO

2 RCT thiopurines vs 5ASA

170 patients 89 thiopurines/ 81 5 ASA

Pas de différence significative sur RE sévères
(score ≥ 3)



THIOPURINE ET PREVENTION DES RPO

- Efficacité modeste des thiopurines:
réduction de 20%-25% des RPO
- Thiopurines > 5ASA mais pas sur RE sévères
- Effets indésirables plus fréquemment rencontrés dans le groupe AZA/6-MP que dans le groupe placebo (17,2% contre 9,8%, $p = 0,02$).
- Peu de données sur les résultats à long terme; une étude suggère que les thiopurines retardent sans éviter l'apparition des lésions

RECOMMENDATIONS

ECCO 2010

- Prophylactic treatment is recommended after small intestinal resection [EL1, RG A] :
 - Thiopurines are more effective than mesalazine or imidazole antibiotics alone for preventing both clinical and endoscopic recurrence [EL1, RG A].
 - In patients with a risk factor for early post-operative recurrence the drug of choice is azathioprine/mercaptopurine [EL3, RG C].
 - High dose mesalazine is an option for patients with an isolated ileal resection [EL1b, RG B].
 - Imidazole antibiotics have been shown to be effective after ileocolic resection but are less well tolerated [EL1a, RG A]
- Prophylaxis is best started within two weeks of surgery, although an early start has not been proven superior to later treatment [EL5, RG D]
- The duration of prophylaxis should be at least 2 years [EL1a, RG B]

LES ANTI TNF

prévention et/ou traitement
récidives post opératoires après
résection iléocolique de maladie de
crohn associe facteurs prédictifs
de récidence post opératoire

ANTI TNF ds TRAIT DES RPO

| AUTEURS | ETUDES | PATIENTS SUIVI | TRT | RESULTATS |
|------------------|--------|--------------------------------|----------------------------|--|
| REINISCH 2010 | RCT | 78p / 1an RM CLIN RE≥I2 | AZA 41 5 ASA 37 1 an | RC 0% vs 10.8%* Am ENDO 63.% vs. 34.4% SCORE ≥i3 30% vs. 59.4% *Arrêt du TRT 22%vs 0% |
| Yamamoto 2009 | RCT | 26p /6MOIS RM CLIN RE≥I2 | IFX 8 AZA 8 5 ASA 10 | RC 0%vs 38% vs 70% Am ENDO 75% vs 38 %vs 0% CIC 38% vs13 % vs 0% |

ANTI TNF ds TRAIT DES RPO

| AUTEUR | ETUDE | PATIENTS/SUIVI | TRT | RESULTATS |
|----------------------|-------------------------|--|-----|--|
| KONSTANTINOS 2012 | OUIVERTE PROSPECTIVE | 15p(15RE -9 RC) RE ≥ I2 ECHEC AZA IFX 2 ans | ADA | SCORE I0 20% SCORE I1 40% RC 58% |
| MANZTANRIS 2011 | OUIVERTE PROSPECTIVE | 13 p /2ANS RE ≥ I2 ECHEC AZA IFX | ADA | ↙ CIC 23% SCORE ≥ 1 62% |

ANTI TNF ALPHA ET PREVENTION DES RPO

4sem après la chirurgie

| AUTEURS | ETUDES | PATIENT FOLLOW UP | TRT | RESULTATS |
|--------------------|------------------------|-------------------|------------|--------------------------------|
| REGUEIRO 2009 | RCT | 24 P 1 AN | IFX VS PL | RC 53%VS 80% RE 9.1% VS 84% |
| SORRENTINO 2010 | OUVERTE PROSPECTIVE | 12 P 3 ANS | IFX | RC 0% RE 0 % |
| ARMUCI 2012 | OUVERTE PROSPECTIVE | 18 P 1 AN | IFX VS AZA | RC 27%VS 20% RE 9 % VS 40 % |
| YOSHIDA 2012 | OUVERTE PROSPECTIVE | 31 P 3 ANS | IFX VS PL | RE 21.4%VS 80.3 % |
| MARIAM 2012 | OUVERTE PROSPECTIVE | 29 P 1 AN | ADA | RC 13.7% RE 20.7% |

ANTI TNF ALPHA ET PREVENTION DES RPO

- Traitement biologique immédiatement après la chirurgie semble très efficaces
- Réduction de 80 % des récidives endoscopiques
- les résultats demandent à être confirmer
- **Anti TNF >> thiopurines >5-ASA >placebo**
- Généralement bien tolérés
- Durée du traitement ??? (traitement suspensif)
- Pas AMM
- Résultat à confirmer par des études multicentriques

FUTUR

D'autres études, larges, multicentriques
randomisées

ANTI TNF résultats à long terme en
post opératoire = évaluer et confirmer l'efficacité
des anti TNF en prévention RPO

- Etude prevent : Infliximab
- Etude pocer : Adalimumab

Algorithm
Buisson et al. DLD 2012

RISK FACTORS:
Active smoking
Penetrating behavior
Perianal lesions
Prior intestinal resection
Extensive small bowel disease

No risk factor

One risk factor

≥ 2 risk factors
and/or patient on anti-TNF for ≥ 6
months at the time of surgery

no treatment
(or 5-ASA)

Thiopurines \pm antibiotics
(anti-TNF can be
considered)

Anti-Tumor Necrosis Factor (TNF)

Ileocolonoscopy at 4-12 months

Ileocolonoscopy at 4-12
months

Ileocolonoscopy at 4-12 months

Rutgeerts'
score < 2

Rutgeerts'
score ≥ 2

Rutgeerts'
score < 2

Rutgeerts'
score ≥ 2

Rutgeerts'
score < 2

Rutgeerts' score ≥ 2

No treatment
(or 5-ASA)

Thiopurines
AND/OR
anti-TNF

Continuation
of
Thiopurines

Anti-
TNF

Continuation
of anti-TNF

Anti-TNF optimisation
OR
Switch to another
biologic

EN ALGERIE

- De mdes operes +++++
- Coloscopie; OK
- Tous les médicaments; OK

Est-ce-qu'on doit suivre cet algorithme???

Buisson et al. DLD 2012

RISK FACTORS:
Active smoking
Penetrating behavior
Perianal lesions
Prior intestinal resection
Extensive small bowel disease

