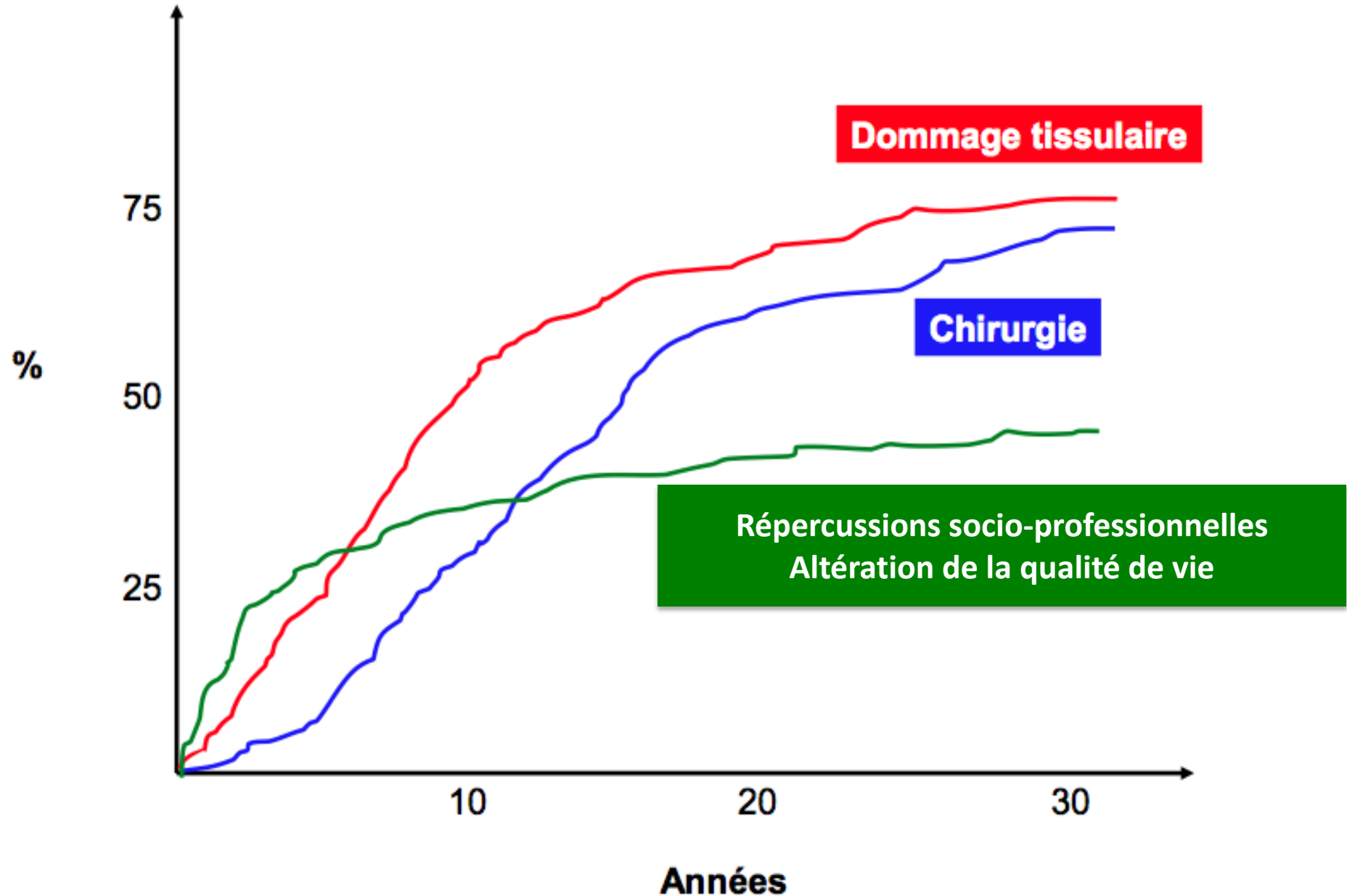


**Réunion de Consensus sur la Maladie de Crohn
Alger les 25 et 26 septembre 2013**

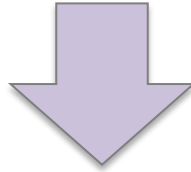
**Comment apprécier le
potentiel évolutif
de la Maladie de Crohn?**

**Pr Ag Nassima BOUNAB
Service de Gastroentérologie
CHU Mustapha**

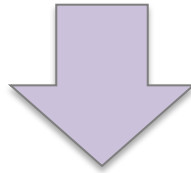
Histoire naturelle de la maladie de Crohn



Comment modifier l'histoire naturelle de la MC?



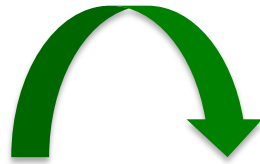
Renforcer le traitement au temps « t » chez des sujets dit « à haut risque » d'évolution sévère.



- **Meilleur contrôle de la maladie**
- **Eviter l'apparition des lésions irréversibles**

Comment distinguer les patients
« à haut risque » Vs « a faible risque » ?

Quels sont les indicateurs de sévérité de la MC?



**PARAMETRES CLINICO-BIOLOGIQUES
ET ENDOSCOPIQUES**

Terrain

- **ATCD Familiaux**
- **Age de début de la maladie**
- **Consommation de Tabac**

Influence du terrain familial

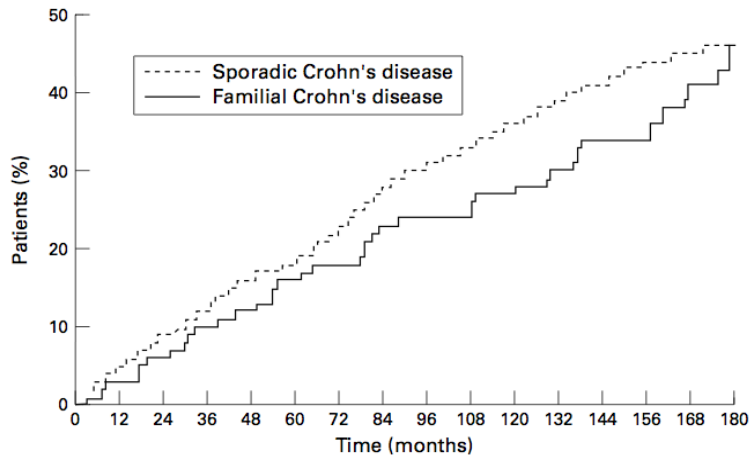
Formes familiales Vs Formes sporadiques

	<i>Familial Crohn's disease (n=152)</i>	<i>Sporadic Crohn's disease (n=1164)</i>	<i>p Value</i>
Male/female	63/89	458/706	NS
Age at diagnosis (years)*	26.8 (12.1)	28.9 (12.9)	0.06
Delay between onset of symptoms and diagnosis (months)*	19.1 (37.5)	15.8 (32.8)	NS
Mean duration of illness (months)*	125 (112)	92 (88)	0.0005
Ethnicity			
Non-Jewish whites	88 (58%)	927 (80%)	<10 ⁻⁶
Jews	43 (28%)	126 (11%)	<10 ⁻⁶
Arabs	19 (12%)	83 (7%)	0.02
Asians	0	2 (0.2%)	NS
Blacks	2 (1%)	26 (2%)	NS
Smoking status			
Smokers	85 (56%)	626 (54%)	NS
Non-smokers	57 (37%)	420 (36%)	NS
Unknown	10 (7%)	118 (10%)	NS
Initial site of disease			
Colon only	43 (28%)	381 (33%)	NS
Small bowel only	42 (28%)	372 (32%)	NS
Small bowel and colon	65 (43%)	399 (34%)	0.04
Other	2 (1%)	12 (1%)	NS
Anoperineal disease at onset	25 (16%)	252 (22%)	NS
Extra-intestinal manifestations	57 (38%)	422 (36%)	NS

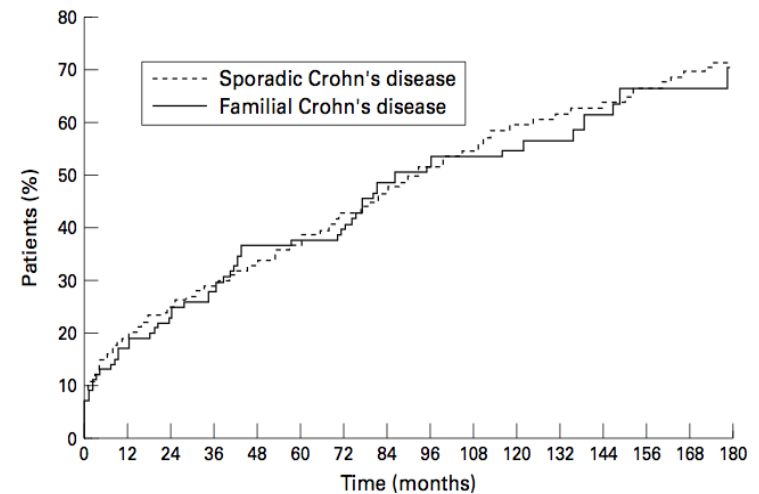
Formes familiales Vs Formes sporadiques

Sévérité de la MC similaire

	<i>Familial Crohn's disease (n=152)</i>	<i>Sporadic Crohn's disease (n=1164)</i>	<i>p Value</i>
Corticosteroids	128 (84%)	949 (82%)	NS
Nutritional support	39 (26%)	265 (23%)	NS
Immunosuppressive drugs	48 (32%)	314 (27%)	NS
No surgical resection	78 (51%)	646 (55%)	NS
One resection	50 (33%)	363 (31%)	NS
More than one resection	24 (16%)	155 (13%)	NS
Postsurgical handicap index*	14 (18)	12 (16)	NS

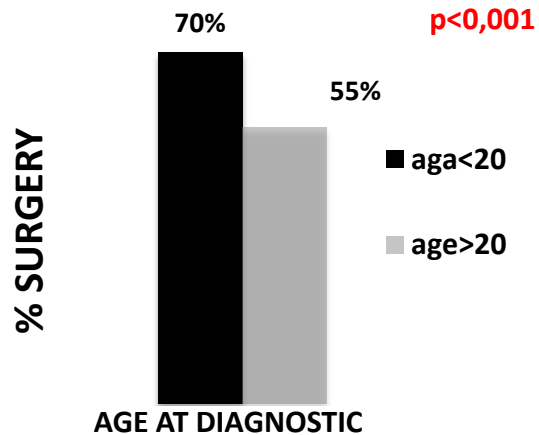
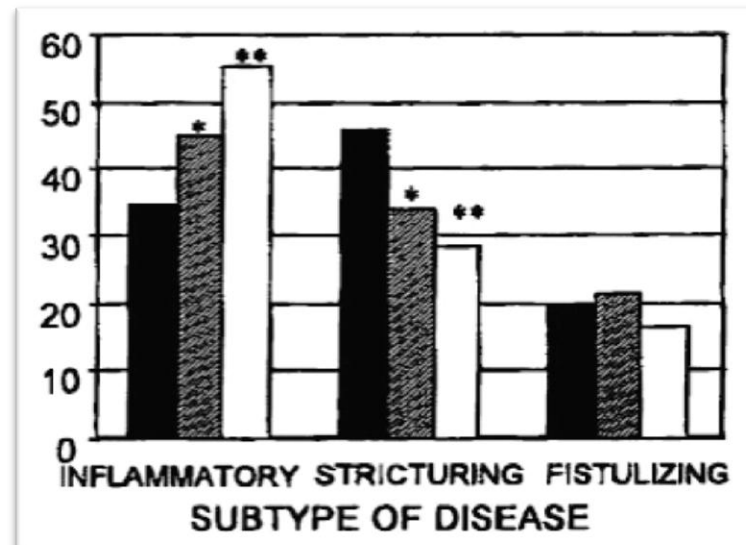
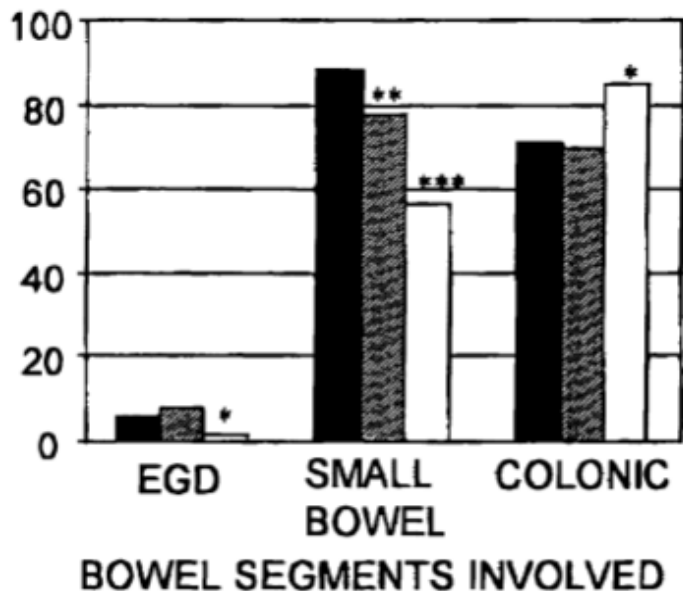


Date de la première prescription d'IS

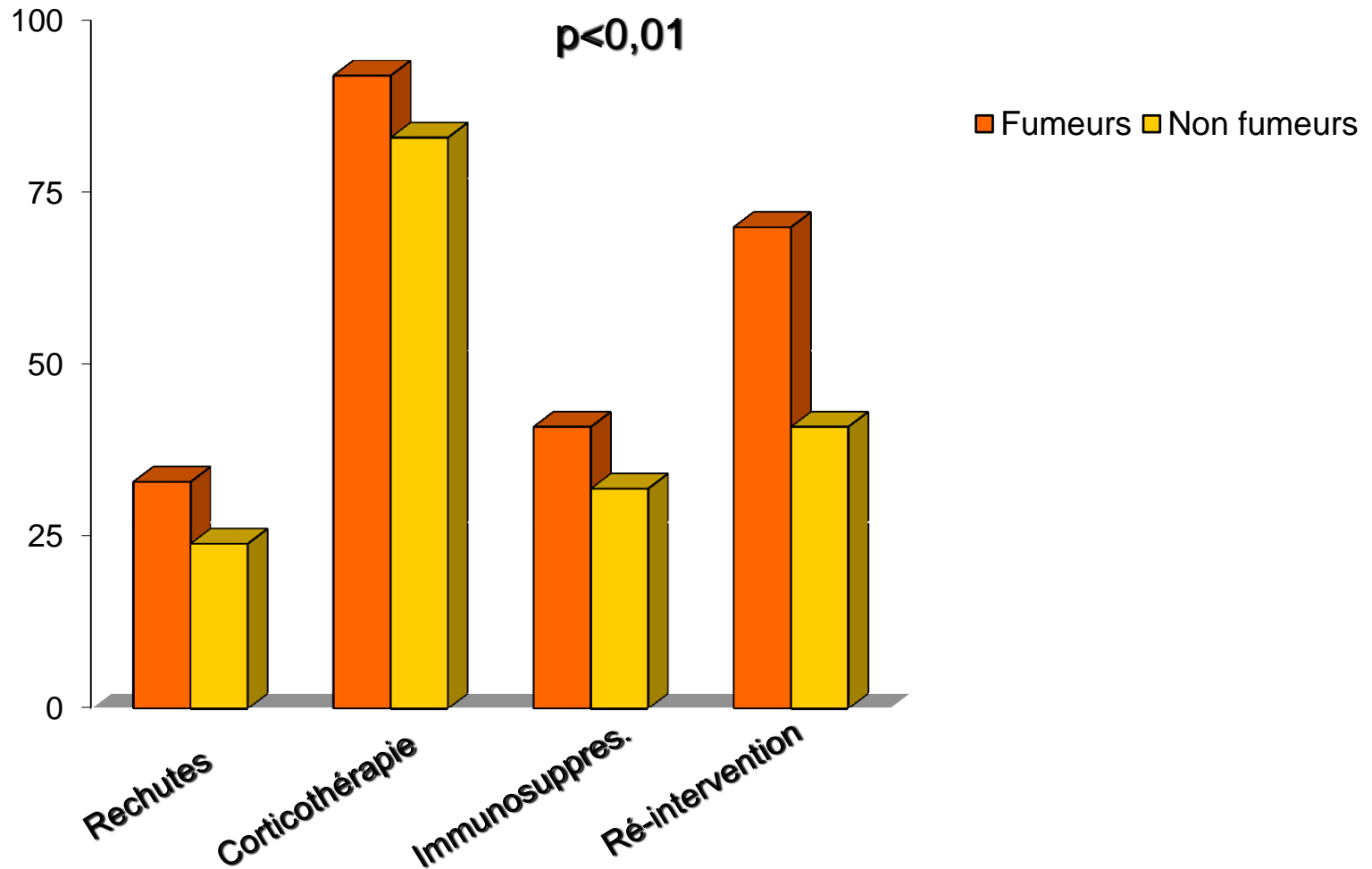


Date de la première exérèse chirurgicale

Influence de l'âge de début

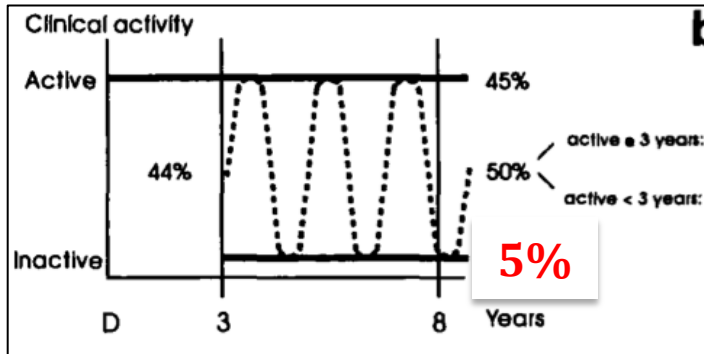


Influence de la consommation de tabac

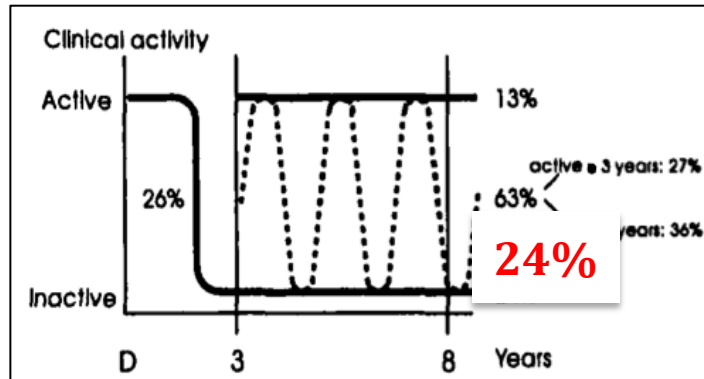


*Cosnes et al APT 1999; Gastroenterology 1996;
Sutherland et al Gastroenterology 1990*

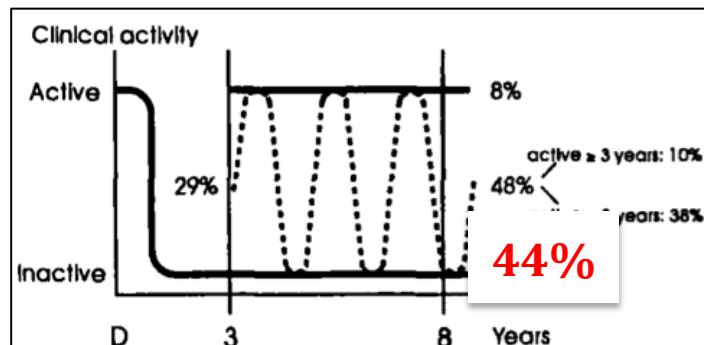
Influence de l'activité initiale de la MC sur le taux de rechute



Cohorte Danoise : 171 MC
Suivie sur 5 années consécutives



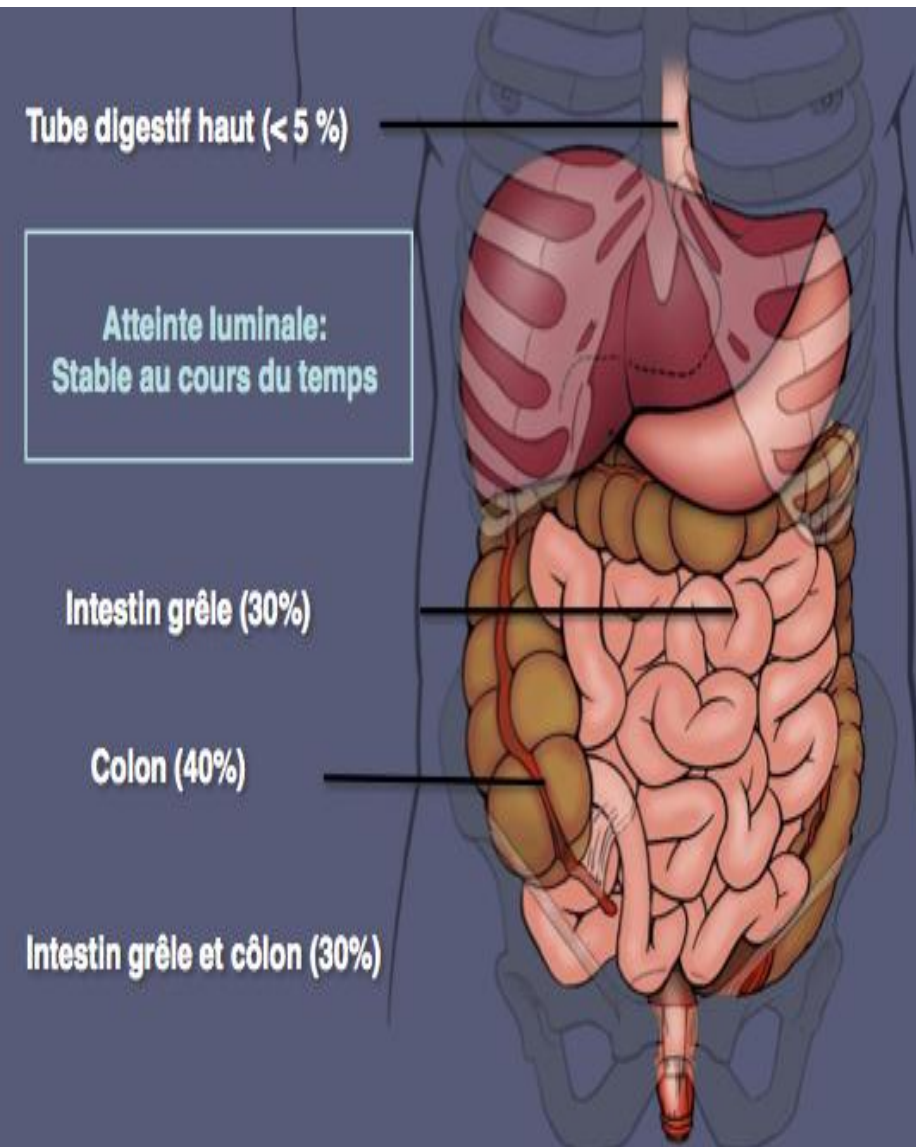
La probabilité de rechuter à 5 ans dépend de l'activité enregistrée au cours des 3 premières années qui suivent le diagnostic +++



Complications Extra-intestinales = Facteur Péjoratif

	Risque
Risque de fractures	Augmentation d'incidence de 30-40 % par rapport à la population générale
Thromboses artérielles	Pas d'augmentation du risque
Thromboses veineuses	Augmentation de 3-3,5 fois par rapport à la population générale
Manifestations extra-intestinales	Augmentation du risque de cholangite sclérosante primitive, spondylarthrite ankylosante, uvéite, pyoderma gangrenosum, érythème noueux
Maladies extra-intestinales	Augmentation du risque de : asthme, bronchite, psoriasis, péricardite, polyarthrite rhumatoïde, sclérose en plaques

Topographie initiale de la MC



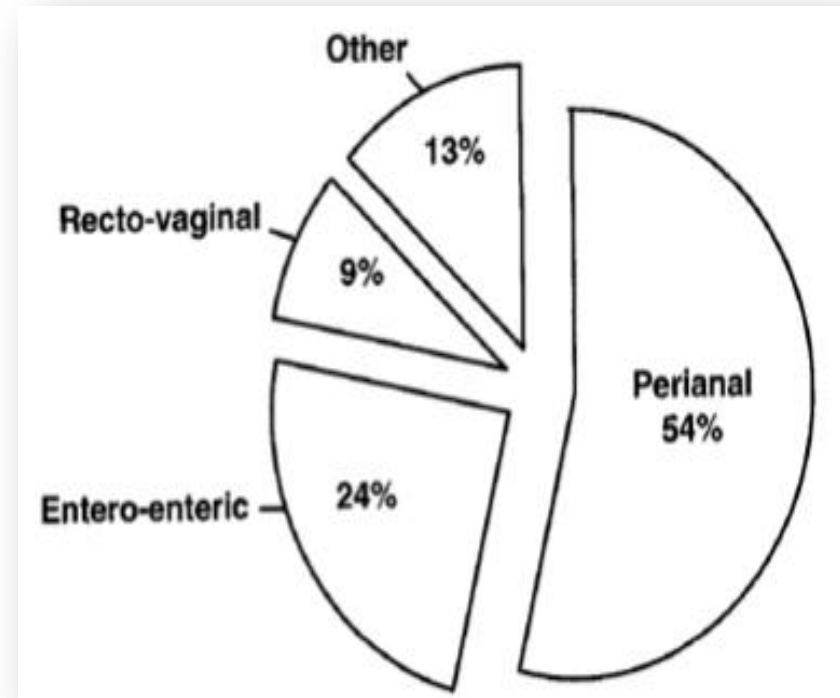
Les localisations de mauvais pronostic

- **Atteinte rectale**
- **Atteinte étendue du grêle (>100cm)**
- **Atteinte sévère du TDS**
- **Atteinte colique sévère**
- **Lésions périnéales**

L'atteinte ano-périnéale = Les fistules

Survenue :

- Inaugurales (25 %),
- Lors du suivi (46%) ,
- Isolées (5%) .
- Incidence cumulative :
 - 15 % à 5 ans
 - 26 % à 20 ans



- **Plus fréquente en cas d'atteinte rectale (91%) ++**

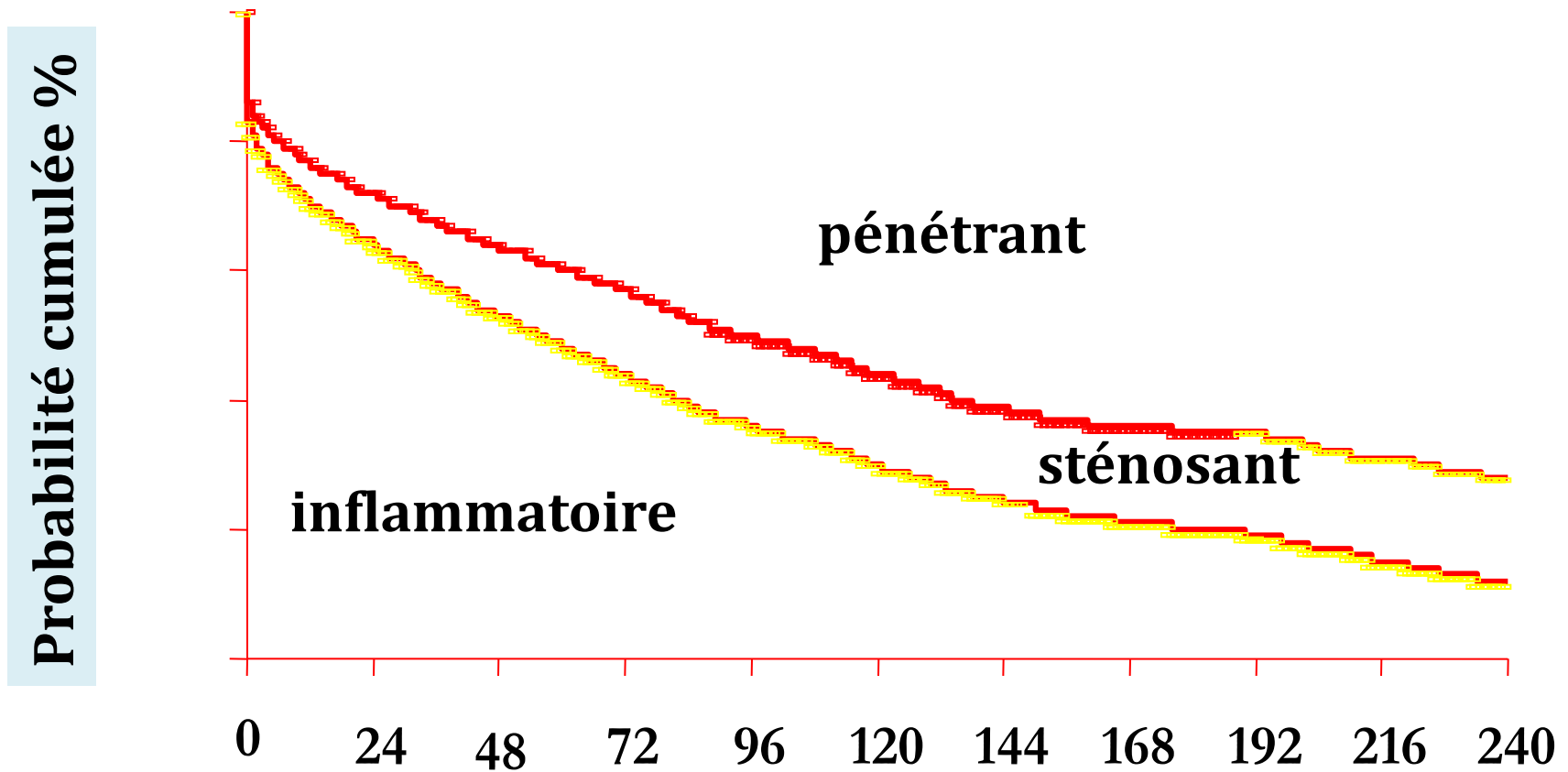
L'atteinte ano-périnéales = Les fistules

- Evolution chronique et récidivante.
- Indépendante de la maladie intestinale d'amont.
- Apres drainage chirurgical:
 - Réactivation des trajets fistuleux = 48% à 1 an et 59% à 2 ans
 - Fermeture des fistules = 51% à 2 ans
 - Ré ouverture = 44% des cas dans les 18 mois qui suivent.

L'association des LAP à l'atteinte intestinale = Facteur prédictif d'une évolution sévère de la MC

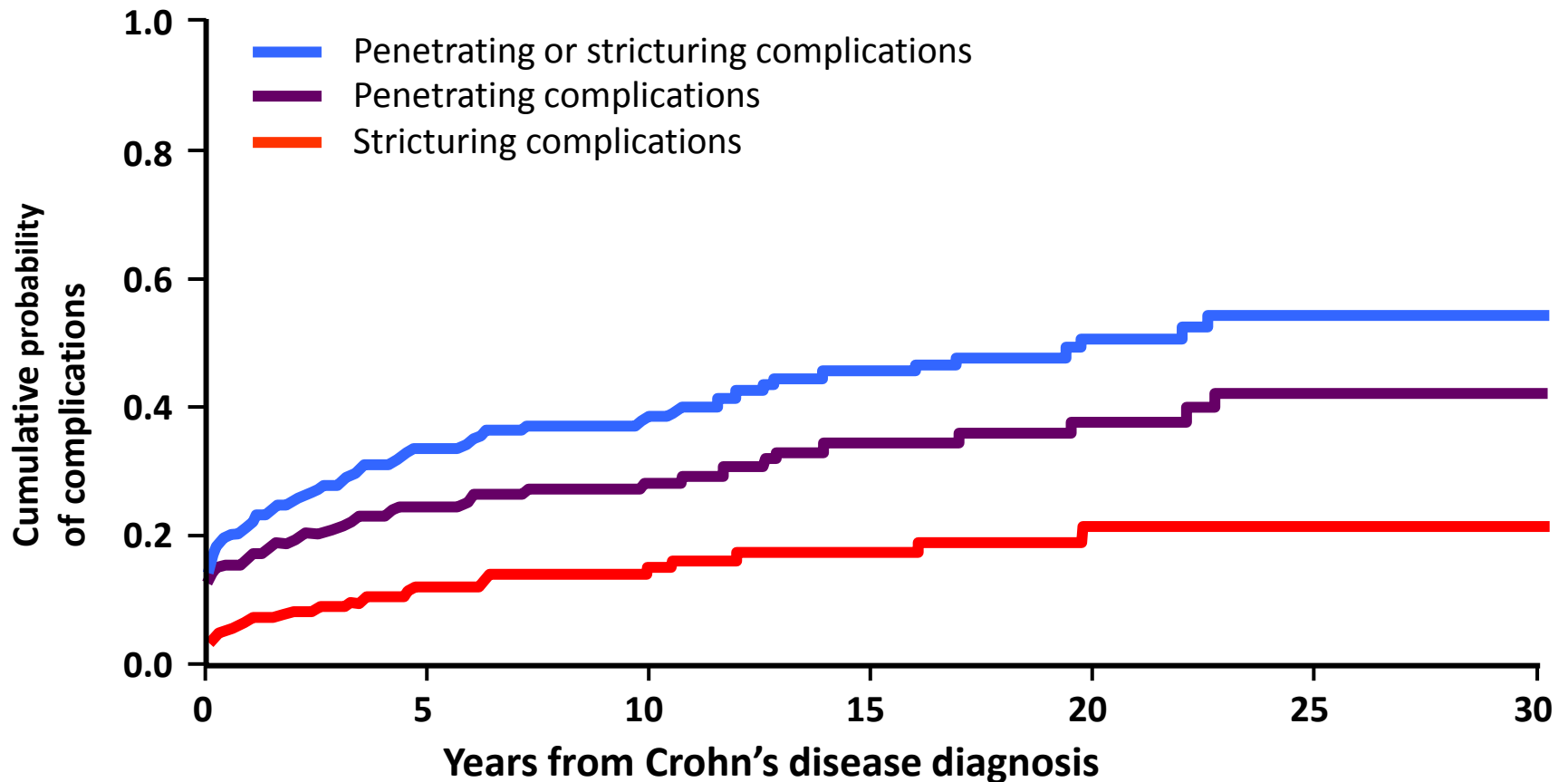
- Cortico résistance
- Résections intestinales
- Destruction sphinctérienne avec ileostomie définitive

Evolution du phénotype de la MC avec le tps



Complications intestinales

American population-based cohort
Crohn's disease 1970–2004



Facteurs prédictifs de survenue des complications intestinales

Clinical factors predictive of change in the behaviour of the disease (B1 to B2/B3)

Diagnosis of the disease before the age of 40 years [18]

Upper gastrointestinal tract location [4,5]

Ileal location [4,5,18,21–23]

Ileocolonic location [4,5]

Perianal disease [5,22]

Tobacco use [21,22,26]

Initial use of systemic corticosteroids [22]

Number of annual relapses [21]

CRITERE BIOLOGIQUE

CLINICAL GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY 2011;9:421-427

Levels of C-reactive Protein Are Associated With Response to Infliximab Therapy in Patients With Crohn's Disease

MATTHIAS JÜRGENS,* JESTINAH M. MAHACHIE JOHN,^{‡,§} ISABELLE CLEYNEN,* FABIAN SCHNITZLER,* HERMA FIDDER,* WOUTER VAN MOERKERCKE,* VERA BALLEET,* MAJA NOMAN,* ILSE HOFFMAN,^{||} GERT VAN ASSCHE,* PAUL J. RUTGEERTS,* KRISTEL VAN STEEN,^{‡,§} and SEVERINE VERMEIRE*

CRP = Marqueur de rechute chez les patients traités par anti-TNF.



Une perte de réponse est associée à une élévation significative du taux de CRP.

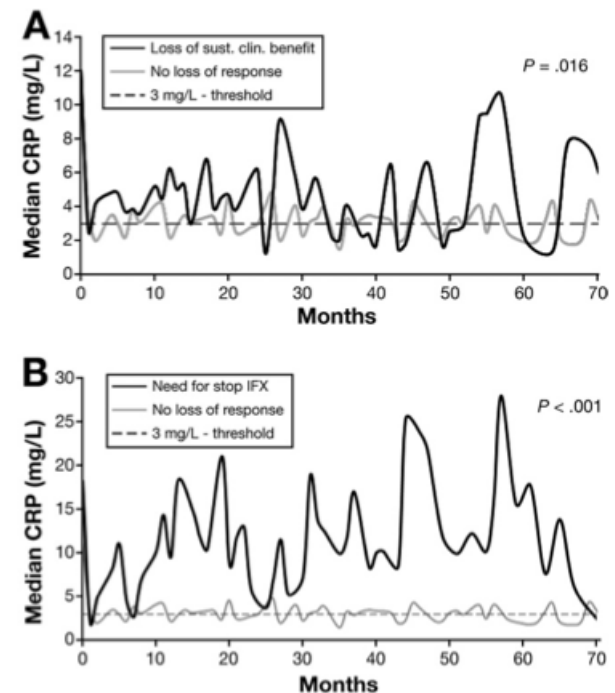


Figure 3. Loss of response is associated with significantly higher CRP level over time. (A) All patients with clinical relapse, $P = .016$; (B) patients with relapse leading to stop of therapy, $P < .001$.

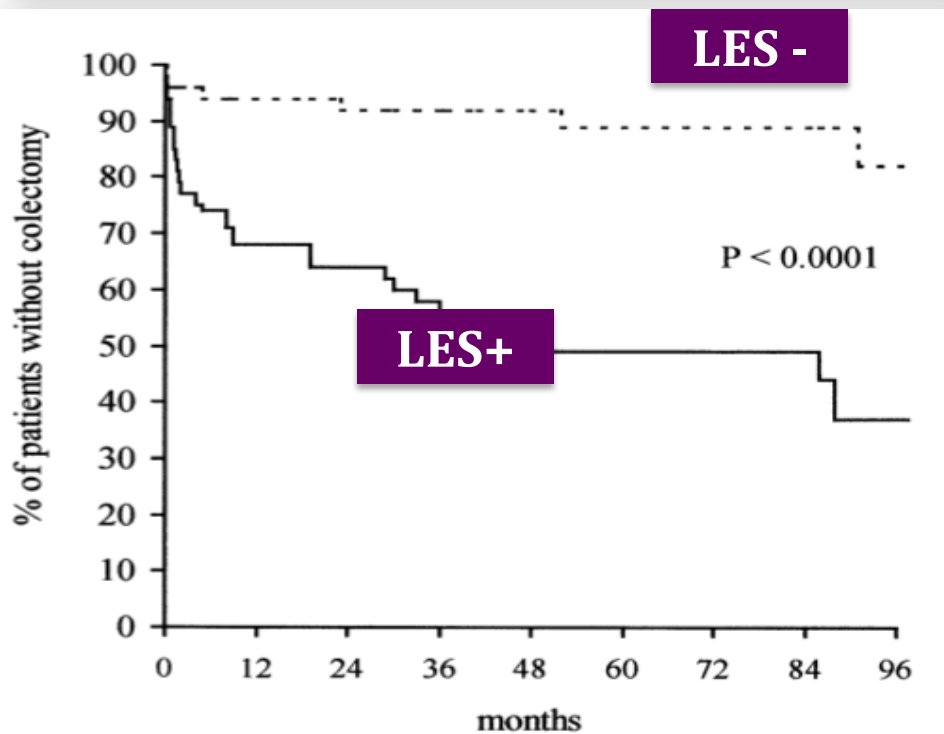
* Calprotectine fécale : peu utilisée

CRITERE ENDOSCOPIQUE

Long Term Outcome of Patients With Active Crohn's Disease Exhibiting Extensive and Deep Ulcerations at Colonoscopy

Matthieu Allez, M.D., Marc Lemann, M.D., Joëlle Bonnet, M.D., Pierre Cattan, M.D., Raymond Jian, M.D., and Robert Modigliani, M.D.

Services de Gastroentérologie and de Chirurgie, Hôpital Saint-Louis, Paris, France



- 102 patients MC iléo colique active.
- 53 patient: LES = Ulcérations extensives - creusantes >10% de la surface sur au moins un sgt colique
- Suivi moyen = 52 mois

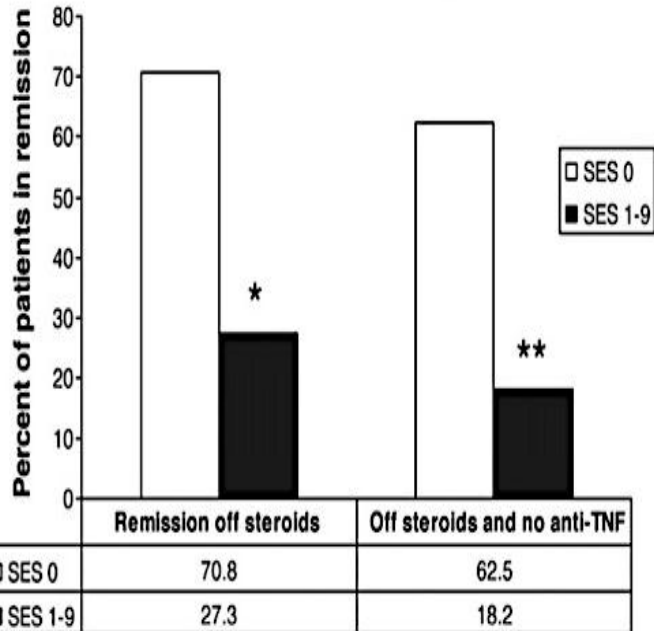
**Colectomie à 8 ans =
30% LES + Vs 6% LES -**

CRITERE ENDOSCOPIQUE

Cicatrisation Muqueuse Endoscopique

Diminution du risque de rechutes

CME à 2 an prédit la rémission clinique à 4ans



Multiple logistic regression analysis:

* $P=.036$; OR 4.352 (95% CI 1.10-17.220)

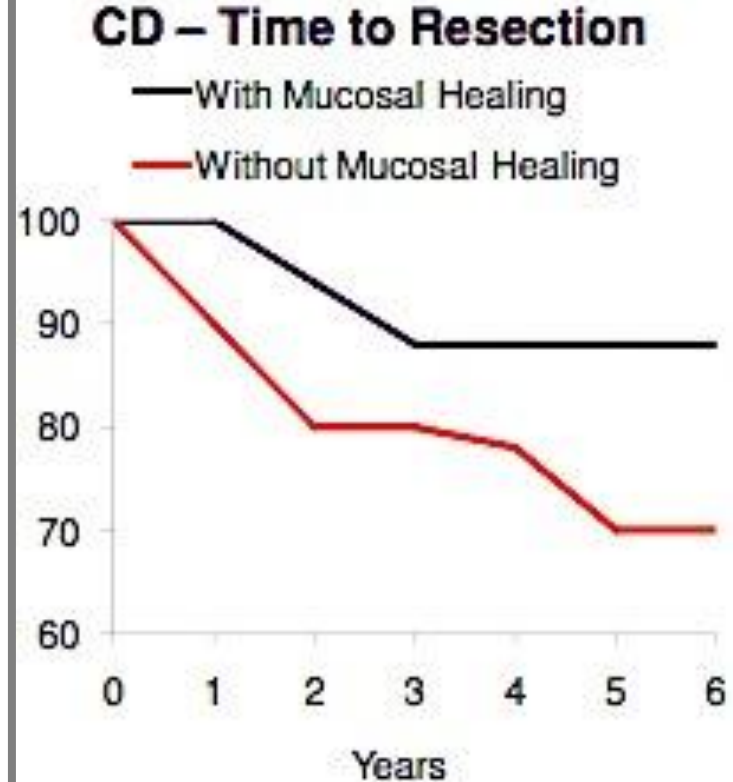
** $P=.032$; OR 4.883 (95% CI 1.144-20.844)

Baert F et al.

Gastroenterology 2010;138:463-8

Diminution du taux de résection

CME à 1 an prédit le risque de résection



LA REPONSE AUX TRAITEMENTS

La Corticothérapie

74 patients MC traités par CTC lors de la 1ere poussée
Comté d'Olmsted

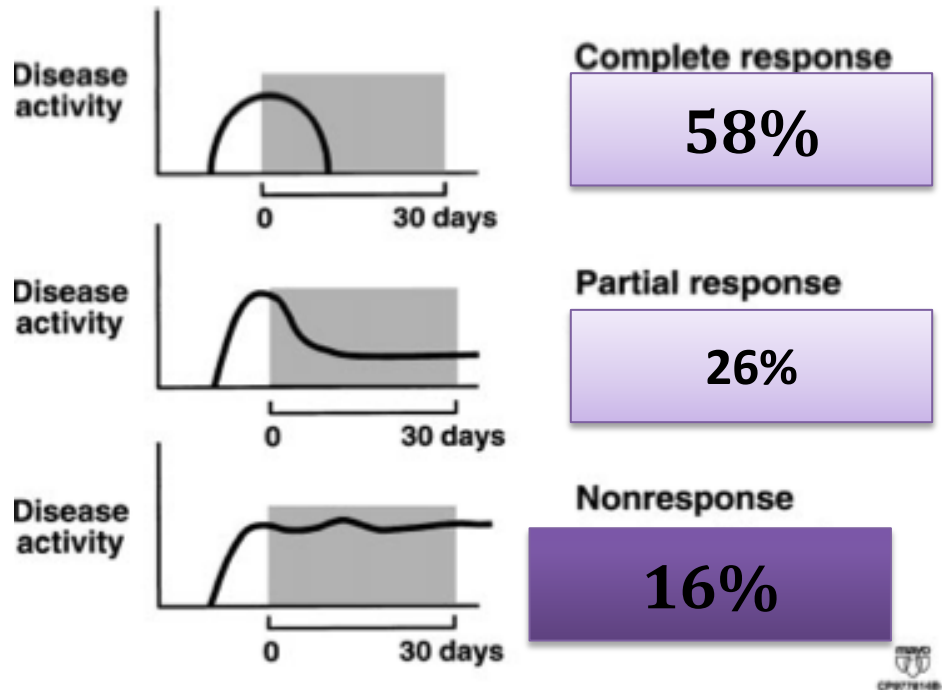
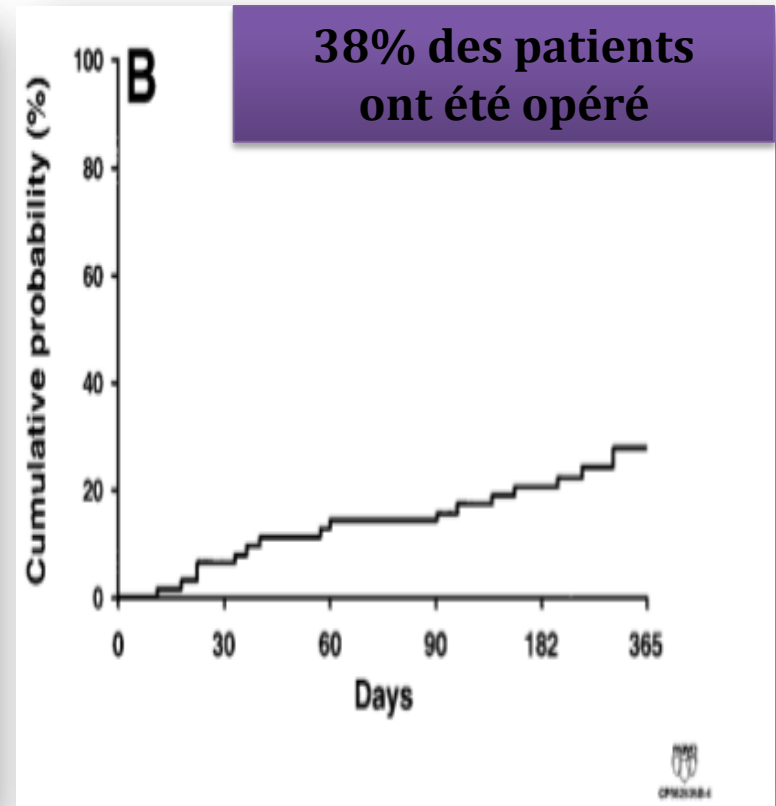
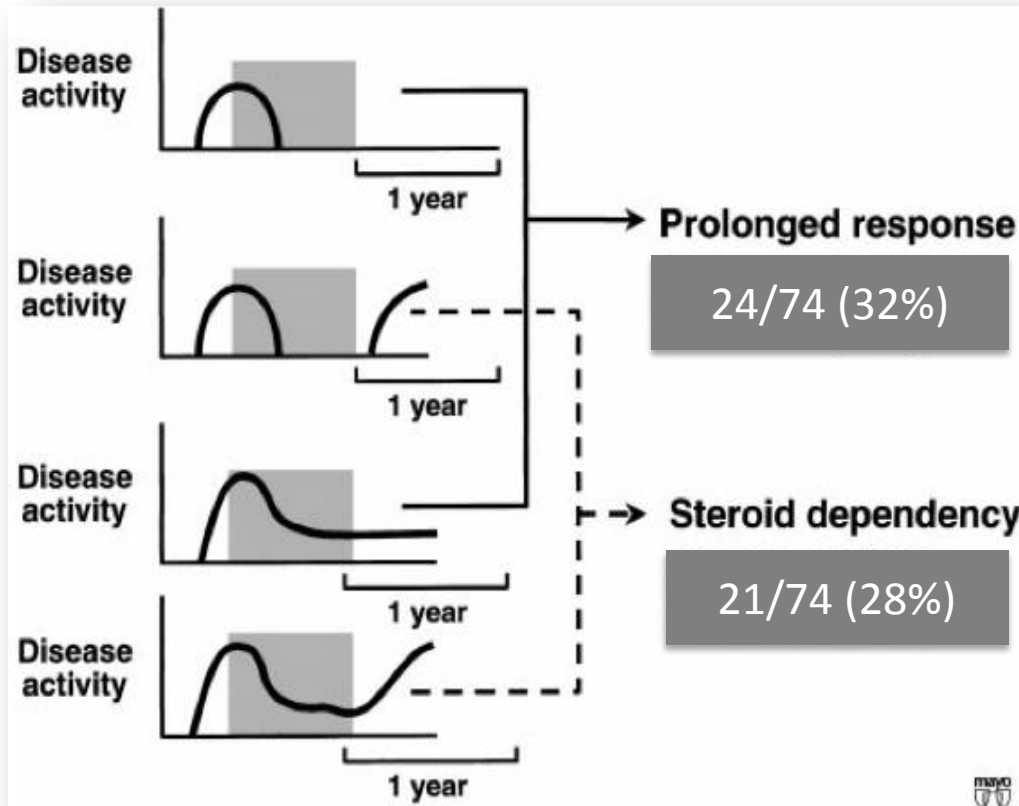


Figure 1. Immediate CS response rates over the first 30 days. (Mayo Foundation retains all rights to this figure.)

Réponse immédiate 1mois après CTC

LA REPONSE AUX TRAITEMENTS:

La Corticothérapie



Evolution 1an après la corticothérapie

LA REPONSE AUX TRAITEMENTS

La Corticothérapie

Recours à la corticothérapie lors de la première poussée de MC concerne un peu moins de 50% des patients
= Facteur de mauvais pronostic car:

- Risque de corticodependance ($\frac{1}{4}$)
- Risque d'exérèse chirurgicale ($\frac{1}{3}$) dans l'année qui suit

LA REPONSE AUX TRAITEMENTS:

La Chirurgie

Recours à la chirurgie = 50% à 10 ans



- Amélioration de la qualité de vie (en l'absence de cp post-op)
- Rémission prolongée de la maladie après exérèse complète du segment intestinal macroscopiquement atteint .

CEPENDANT

la chirurgie n'est un traitement curatif

LA REPONSE AUX TRAITEMENTS:

La Chirurgie

Chirurgie = Facteur de sévérité de la maladie

- **Risque de récurrence post-opératoire +++**

Risque d'un 2eme geste = 25% à 65% à 10 ans.

Risque d'un 3eme geste = 5 à 15 % des cas

Risque de stomie définitive = 12 % des cas

- Risque d'un grêle court = 1,5 % des cas

corticothérapie au long cours, dénutrition et abcès +++

FACTEURS PREDICTIFS D'UNE EVOLUTION SEVERE

Table 1 Clinical predictors of unfavourable course of Crohn's disease and ulcerative colitis

Study	Cohort type	No. of patients	Definition or marker of unfavourable course	Independent predictors of unfavourable course, present at diagnosis
Crohn's disease				
Within the first 5 yr after diagnosis				
Beaugerie <i>et al</i> ^[10] , 2006	Referral centre (Saint-Antoine)	1188	Disabling disease ¹	Age < 40 yr Perianal disease Need for steroids for treating the first flare
Henriksen <i>et al</i> ^[12] , 2007	Population-based (IBSEN)	200	Intestinal resection within the study period	Upper gastrointestinal lesions
Loly <i>et al</i> ^[11] , 2008	Referral centre (Liège)	361	Disabling disease ¹	Perianal disease Need for steroids for treating the first flare Ileo-colonic lesions
Within the first 10 yr after diagnosis				
Wolters <i>et al</i> ^[14] , 2006	Population-based (EC-IBD)	358	First recurrence	Upper gastrointestinal lesions Age < 40 yr
Solberg <i>et al</i> ^[13] , 2007	Population-based (IBSEN)	197	First surgical operation	Age < 40 yr Strictureing and penetrating behaviour ² (including perianal fistulas and abscesses) Terminal ileal location

FACTEURS DE MAUVAIS PRONOSTIC

Clinical risk factors of complicated IBD

CD	UC
<ul style="list-style-type: none">- Ileal disease- Upper gastrointestinal extent- Smoking- Complicated behavior (stricturing or penetrating)- Young age at diagnostic- Perineal disease	<p>Extensive colitis Young age at diagnostic</p>

Le risque néoplasique à long terme aggrave le pronostic de la MC

DYSPLASIE = Incidence de 0,5 % à 10-25 ans

Type of Cancer	No. of Studies	No. of Patients	Relative Risk	95% CI	P Value	HG Q Value	HG P Value
Colorectal	8	10,258	1.39	0.94–2.06	0.1	14.01	0.05
Small bowel	5	8,782	21.11	10.19–43.75	<0.01	6.35	0.18
All gastrointestinal	3	4,482	2	1.55–2.57	<0.01	0.52	0.77
Extraintestinal	4	7531	1.23	1.03–1.47	0.02	9.71	0.02
Lymphoma	7	18,790	1.47	1.09–1.98	0.01	3.32	0.77
All hemopoietic	4	9,112	1.13	0.83–1.53	0.45	1.36	0.72
All cancers	4	7127	1.21	1.09–1.34	<0.01	0.94	0.82

Le message

- A ce jour , il n'existe pas de critères phénotypiques universellement reconnus ,
- Nécessité de stratifier les patients en 2 groupes:
« Faible risque » Vs « Haut risque » selon :
 - Début précoce de la maladie (sujet jeune)
 - Atteinte extensive
 - Atteinte du tractus digestif supérieur
 - Atteinte anoperineale
 - Lésions stenosantes et pénétrantes complexes
 - Existence de manifestations extra digestives
 - Présence de lésions endoscopiques sévères
 - Recours aux corticoïdes

Le message

- Intensifier le traitement chez « les sujet a haut risque » grâce à l'introduction précoce des IS et ou anti-TNF selon les nouvelles stratégies:
 - **Step-up accéléré et contrôlé**
 - **Top down ciblé**
- Tenter de modifier l'histoire de la MC et contrôler la maladie .

Attentes du patient

**Risques à long terme
du traitement
NEOPLASIE ++**

**Bénéfice du
traitement**

