

Impact des traitements sur l'histoire naturelle de la maladie de Crohn

Laurent Peyrin-Biroulet

CHU de Nancy



Alger

Le 9 novembre 2011

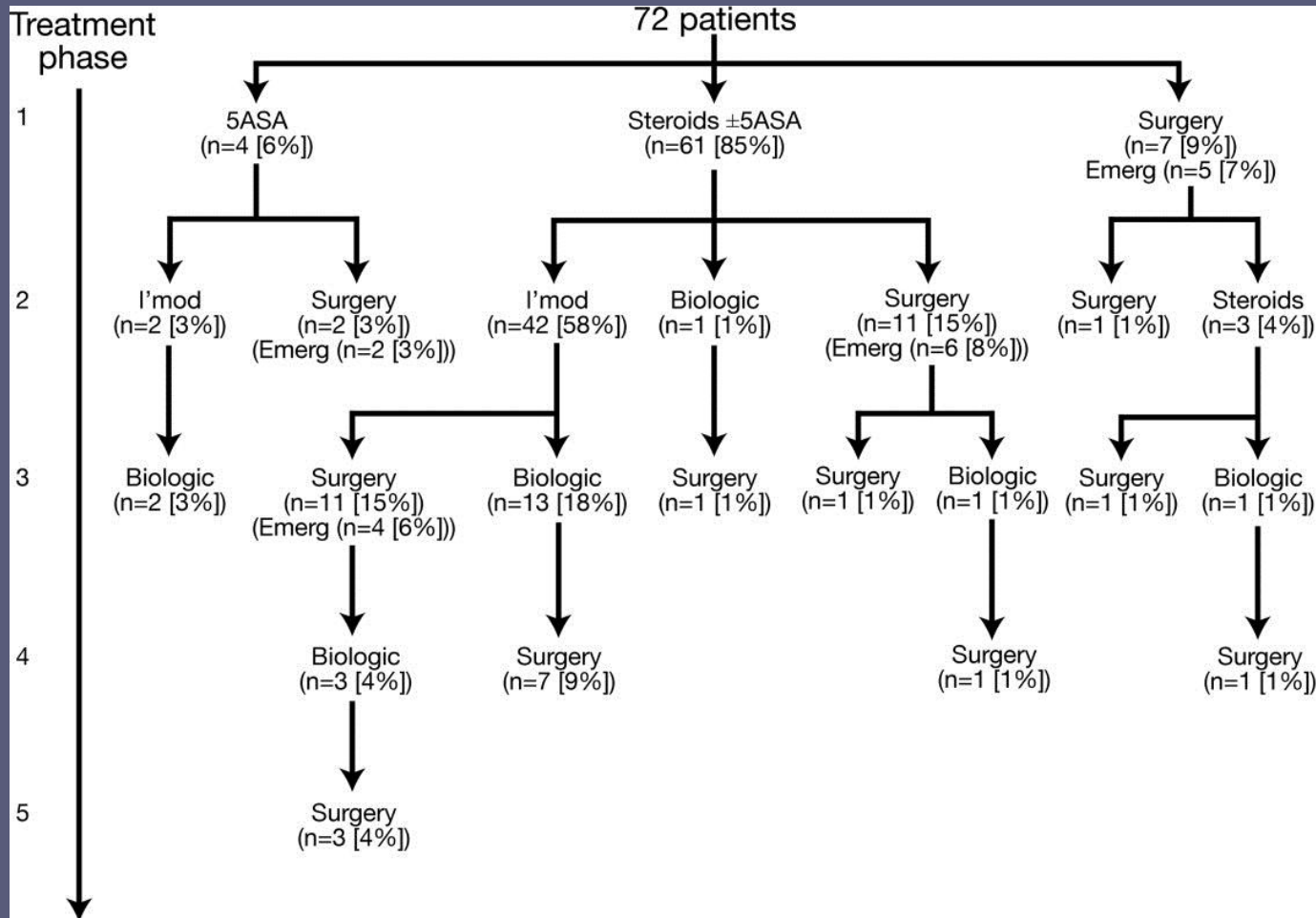
Observation

- Mr S., 25 ans, maladie de Crohn (B1, L3, p selon Montréal) diagnostiquée il y a 5 ans
- Adalimumab débuté depuis 5 mois car échec corticoïdes et azathioprine
- Question: « *Dr. Peyrin-Biroulet, je suis désormais en rémission clinique sous adalimumab, mais est-ce que cela veut dire que je ne serai jamais opéré ?* »

Chirurgie à l'ère des biothérapies

- **Centres experts**
- Etudes en population

Et si l'on traite selon les recommandations internationales ?



Suivi médian de 5,1 ans:

- 21/72 (29 %) cas incidents de maladie de Crohn diagnostiquée entre 2000 et 02 (Dublin, Ireland) et traitée selon recommandations américaine et européenne par infliximab
- 39 (54 %) ont eu une résection intestinale...

Maladie de Crohn modérée à sévère (Louvain, Belgique, n=614)

Novembre 1994-janvier 2007
(suivi médian de 55 mois)

Chirurgie abdominale majeure:
114/614 (23,5 %)

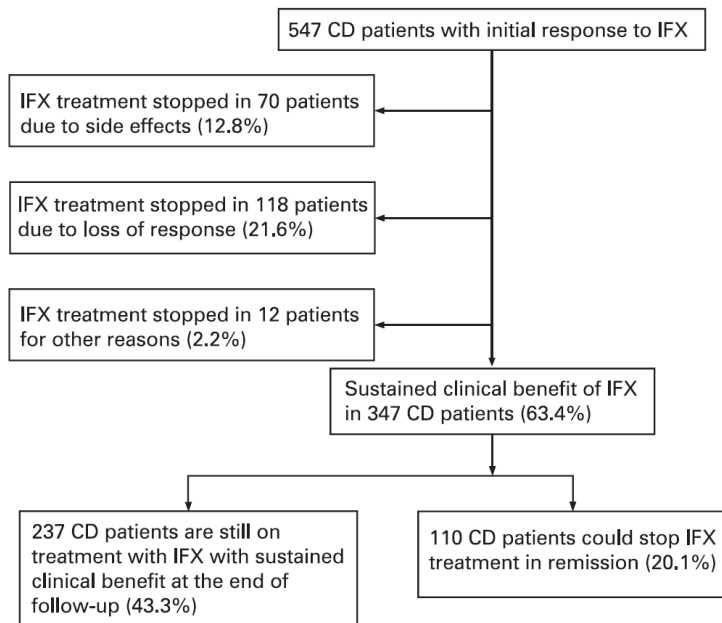


Figure 2 Outcome of treatment of patients with Crohn's disease (CD) with infliximab (IFX) and reasons for its discontinuation.

Chirurgie dans un CHU en France: « The Nancy IBD cohort » (2000-08)

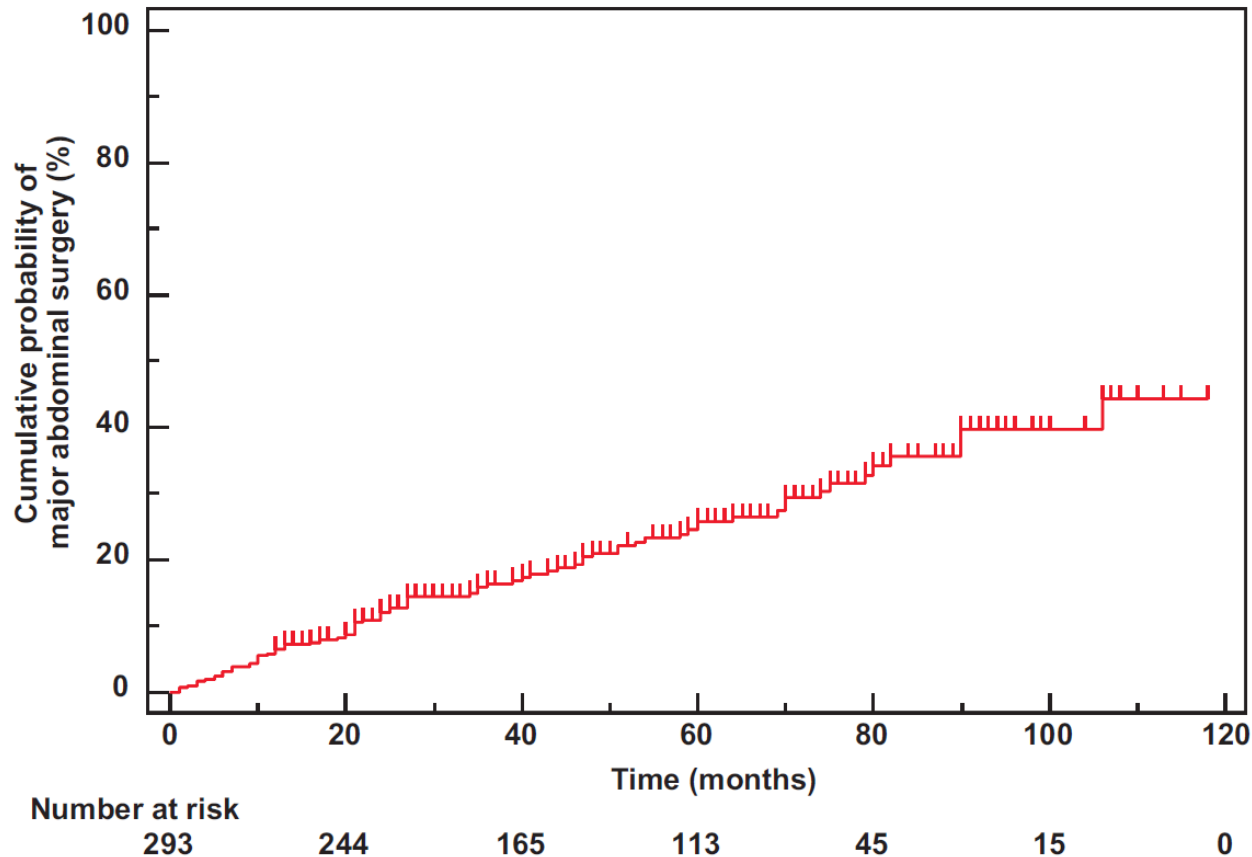


Figure 1 Cumulative probability of the first major abdominal surgery after Crohn's disease diagnosis.

Chirurgie à l'ère des biothérapies

- Centres experts

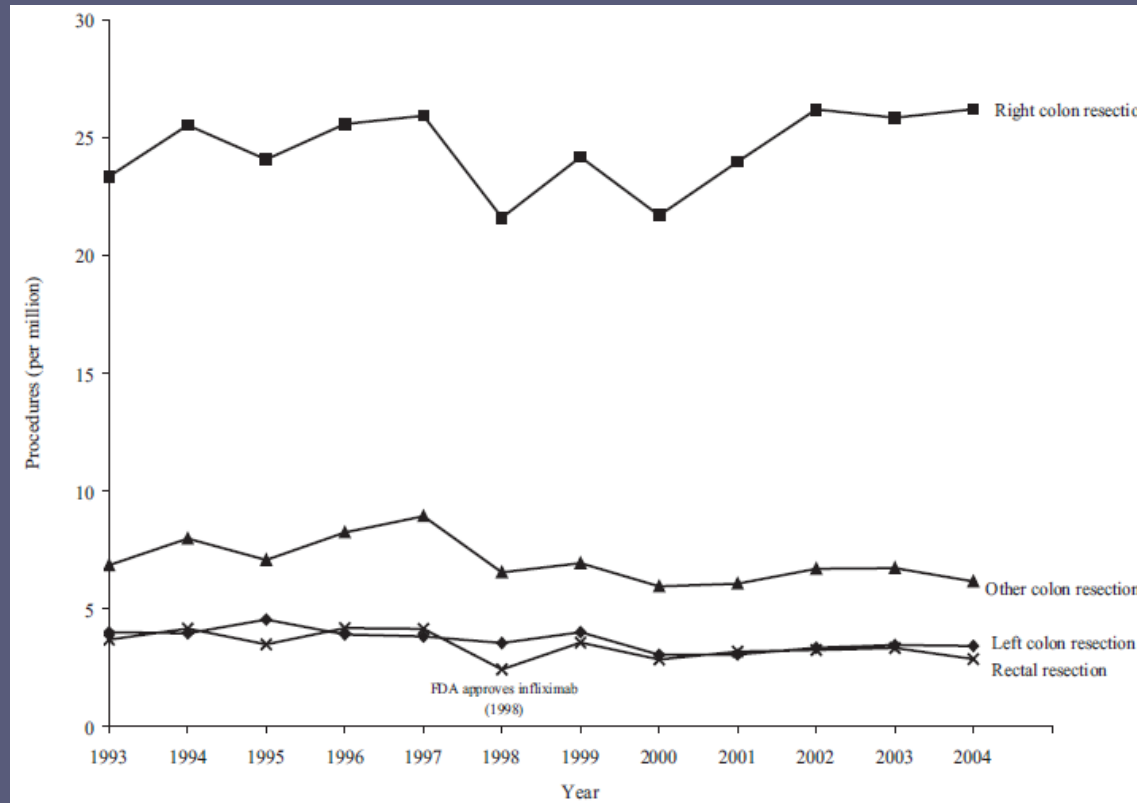
- **Etudes en population**

Chirurgie et maladie de Crohn (Stockholm, Suède; n=191)

**Janvier 1999-avril 2001 (moyenne de 2,6 perfusions
d'infliximab):**

- Chirurgie abdominale majeure: 33/191 (17 %)

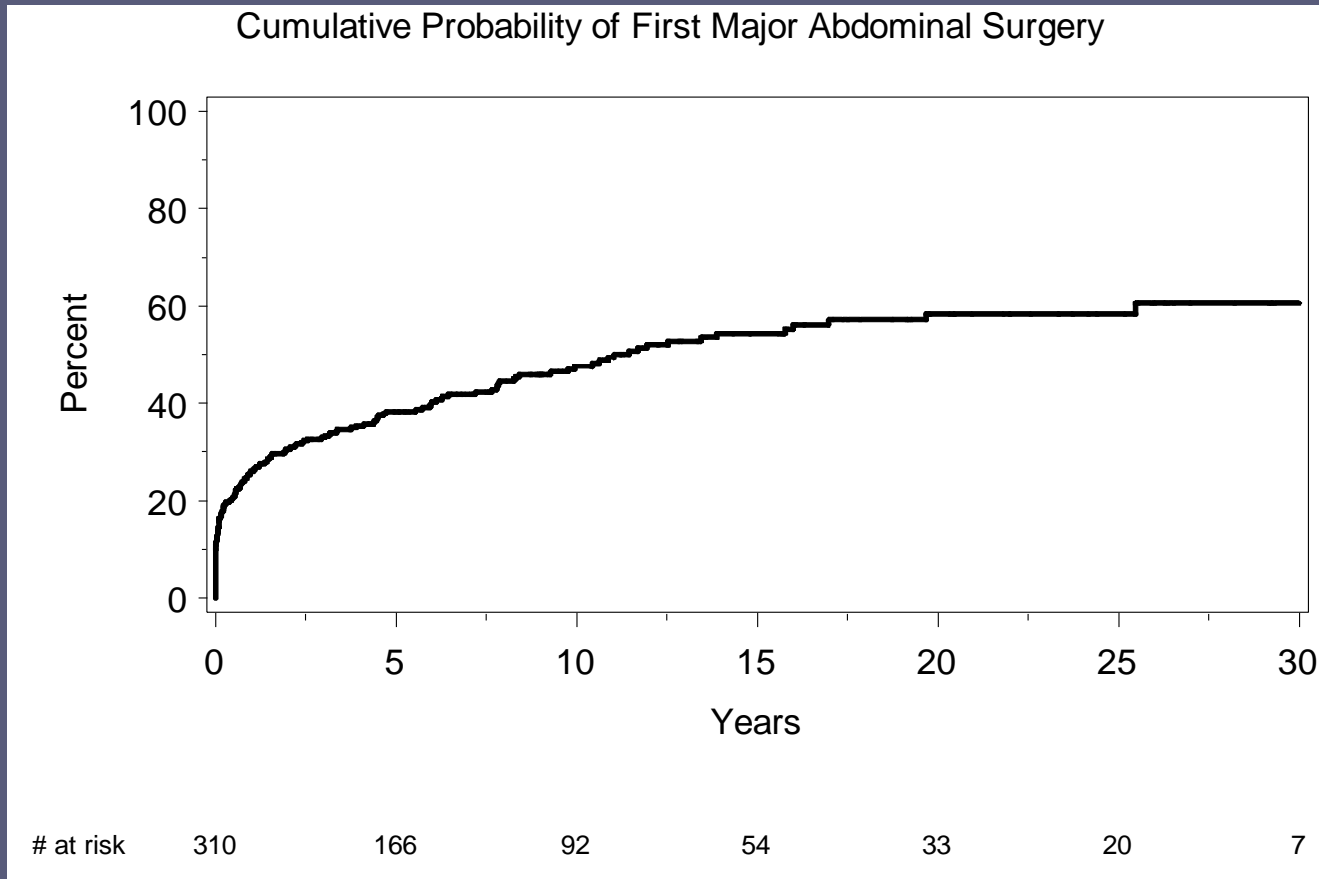
Chirurgie et maladie de Crohn



US Nationwide Inpatient Sample:

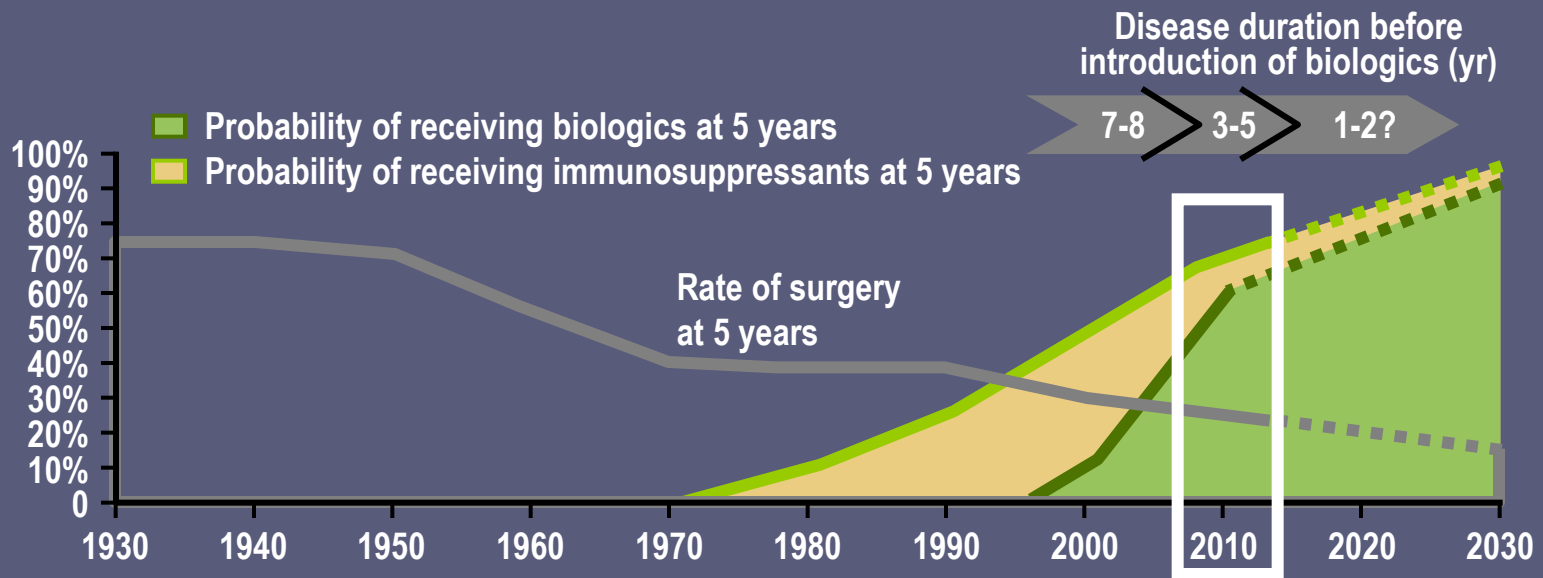
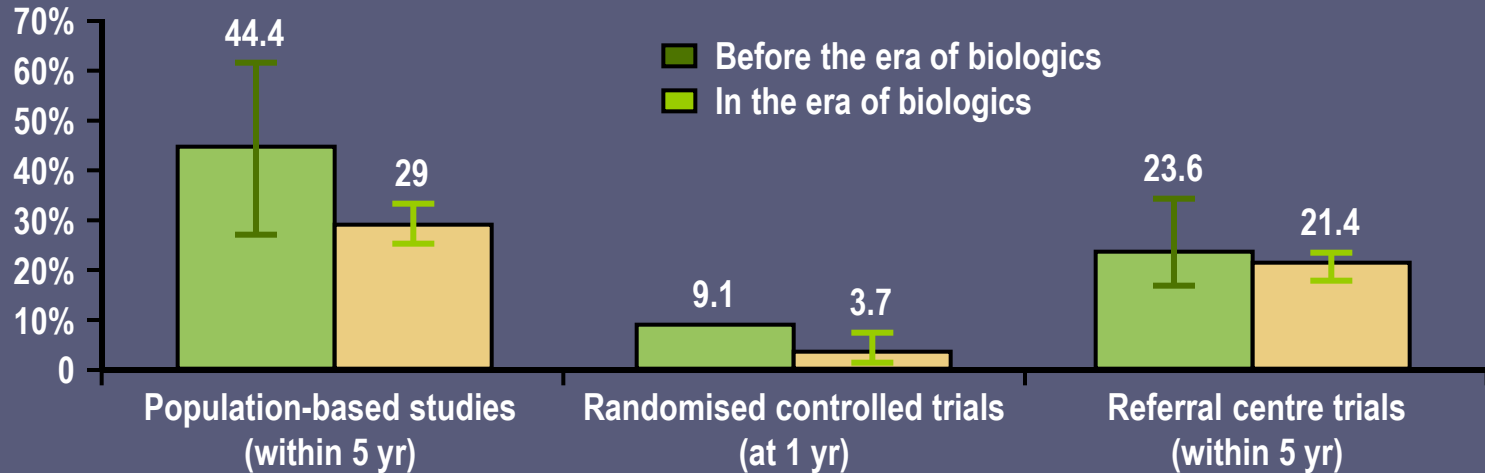
“Overall rates of bowel resections have remained relatively stable in CD. These findings call into question the effectiveness of infliximab in preventing the need for surgery at the population level (1993-2004)”

Comté d'Olmsted (1970-2004)



Recours à la chirurgie stable de 1970 à 2004

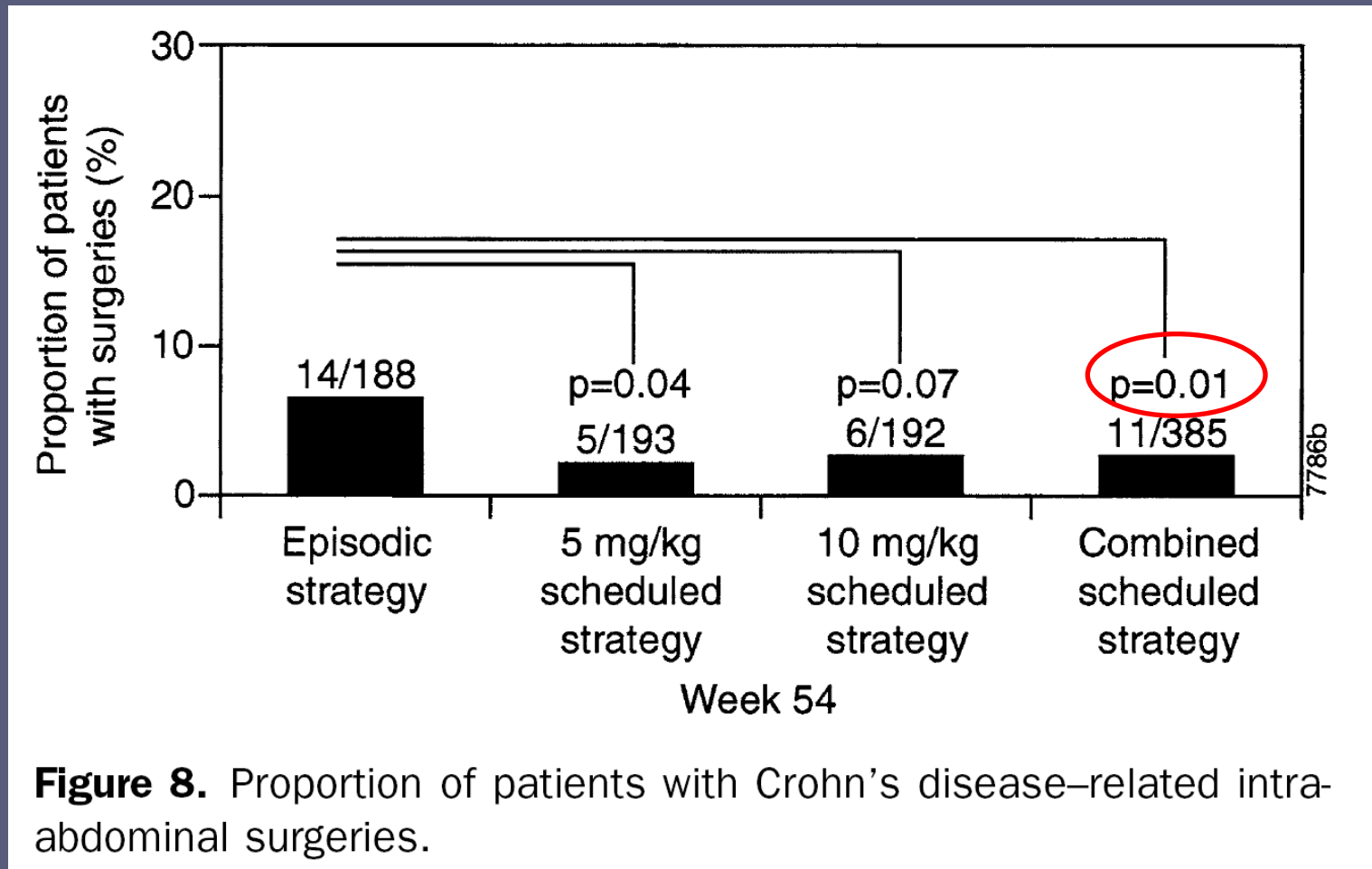
Evolution du recours à la chirurgie depuis les années 1930



Observation

- Mr S., 25 ans, maladie de Crohn (B1, L3, p selon Montréal) diagnostiquée il y a 5 ans
- Adalimumab débuté depuis 5 mois car échec corticoïdes et azathioprine
- Question: « *Dr. Peyrin-Biroulet, pourquoi avez-vous introduit un traitement par anti-TNF si celui-ci ne peut pas diminuer le recours à la chirurgie ?* »

Maladie de Crohn modérée à sévère (essai ACCENT 1, infliximab)



Surgeries in moderate to severe luminal Crohn's disease (CHARM trial, adalimumab)

Table 4. Major Crohn's Disease-Related Surgeries by Treatment Groups

	Adalimumab every other week (n = 260)	Adalimumab weekly (n = 257)	Combined adalimumab (n = 517)	Placebo (n = 261)
Major surgery % (n)	0.4 (1) ^a	0.8 (2) ^a	0.6 (3) ^b	3.8 (10)
P-value (vs placebo)	.01	.01	.0005	

^aP < .05.

^bP < .001.

Maladie de Crohn fistulisante (essai ACCENT 2)

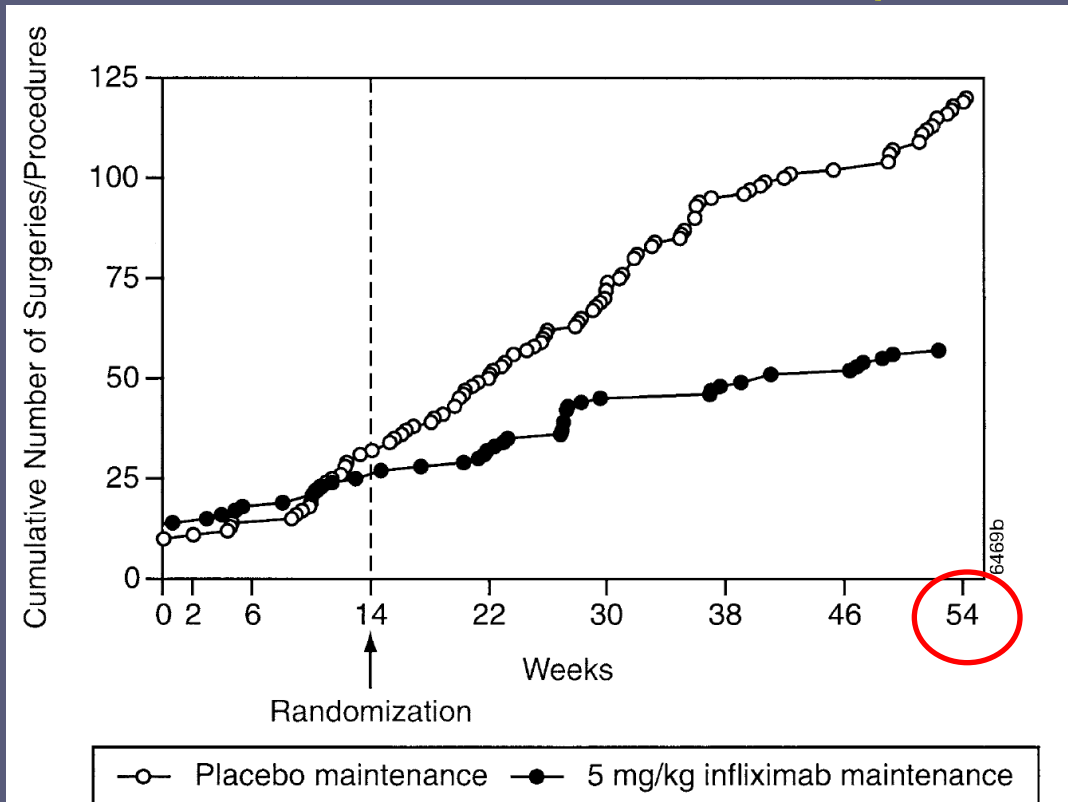


Figure 4. Cumulative number of surgeries and procedures over time for patients randomized as responders. All patients received infliximab 5 mg/kg at weeks 0, 2, and 6. Assessments of fistula response were made at weeks 10 and 14. Patients were randomized at week 14 and assigned to maintenance infusions of placebo or infliximab 5 mg/kg every 8 weeks through week 46. The figure provides the total number of surgeries and procedures by time in each treatment group.

Impact des traitements sur le recours à la chirurgie dans la maladie de Crohn: études en population et centres experts

- “Patients who are treated with thiopurine within the first year of diagnosis were half as likely to undergo surgery”

Ramadas *et al. Gut* 2010

- The Nancy IBD cohort (n=293):

Covariates	HR*	95% CI of HR	p value
Anti-TNF treatment duration ≤475 days (~16 months)	3.86	1.77 to 8.45	0.0008
Azathioprine treatment duration ≤45 days (~1.5 months)	2.00	1.20 to 3.34	0.008

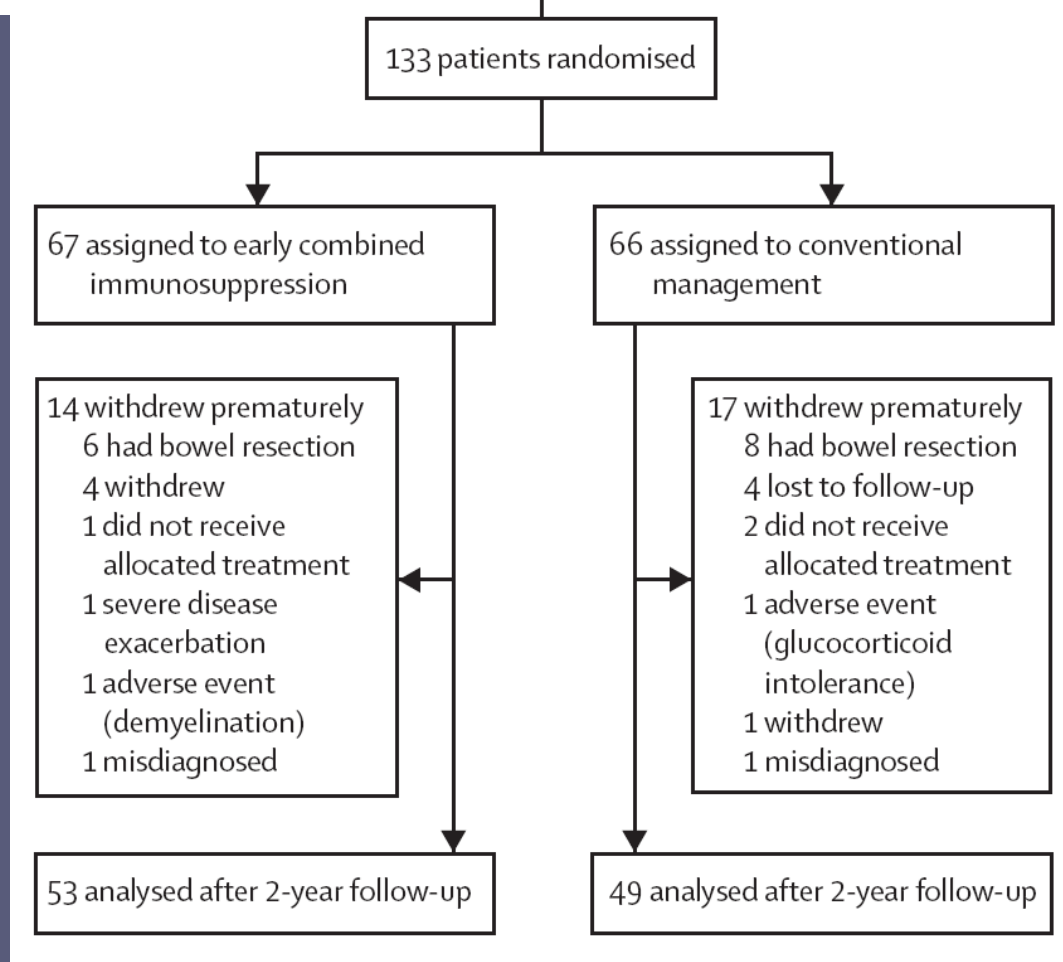
Peyrin-Biroulet *et al. Gut* 2011

Observation

- Mr S., 25 ans, maladie de Crohn (B1, L3, p selon Montréal) diagnostiquée il y a 5 ans
- Adalimumab débuté depuis 5 mois car échec corticoïdes et azathioprine
- Question: « *Dr. Peyrin-Biroulet, si le traitement par adalimumab avait été introduit plus tôt dans l'évolution de la maladie, est-ce que j'aurais pu éviter la chirurgie ?* »

Est-ce qu'un traitement précoce par anti-TNF peut réduire le recours à la chirurgie ?

Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial



Bowel resection: 9.2% vs. Bowel resection: 12.5%

Est-ce que les anti-TNF réduisent le recours à la chirurgie ? Oui mais...

- Les anti-TNF réduisent le recours à la chirurgie dans les essais cliniques et les centres experts
- **Pas de données sur l'impact des anti-TNF sur le recours à la chirurgie dans les études en population**
- Un patient sur 5 aura recours à la chirurgie à 5 ans
- Questions ouvertes:
 - Traitement agressif précoce ?
 - Facteurs pronostiques ?
 - Rapport bénéfice/risque ?
 - Rapport coût/efficacité ?