Nouveautés thérapeutiques dans les rectites et les LAP de Crohn

Utilisation en libéral ?

Ghislain Staumont, Toulouse

Liens d'intérêts

Formation & FMC	Recherche	Conseil
• Abbvie • J&JSB	• Tillots • Ferring	• Janssen

Rectites réfractaires

Clinical Gastroenterology and Hepatology 2017;15:1248–1255

Efficacy of Rectal Tacrolimus for Induction Therapy in Patients With Resistant Ulcerative Proctitis

Ian C. Lawrance,[*,‡] Angela Baird,[*] Daniel Lightower,[‡] Graham Radford-Smith,[§,‖] Jane M. Andrews,[¶,#] and Susan Connor[**,‡‡,§§]

Etude prospective randomisée, versus placébo, 21 rectites (max 25 cm ??)

Tacrolimus pommade rectale 0,5mg/ml, 3 ml X 2/j, 8 semaines

Critère évaluation primaire : amélioration clinique (Mayo Clinic Score)

Objectifs secondaires : rémission clinique, cicatrisation muqueuse

Tacrolimus et rectite. Déjà efficacité sur «études ouvertes »…

2008 Alimentary Pharmacology & Therapeutics

Rectal tacrolimus in the treatment of resistant ulcerative proctitis

I. C. LAWRANCE*,† & T.-S. COPELAND‡

Etude pilote prospective rectites réfractaires, même protocole.

6/8 rémission clinique entre 4 et 8 semaines

Absorption très faible
→ Action IS locale

Pas effet secondaire significatif

Inflamm Bowel Dis. 2009 Feb;15(2):193-8. doi: 10.1002/ibd.20644.

Local application of tacrolimus in distal colitis: feasible and safe.

van Dieren JM[1], van Bodegraven AA, Kuipers EJ, Bakker EN, Poen AC, van Dekken H, Nieuwenhuis EE, van der Woude CJ.

Etude ouverte prospective. 12 rectites, suppo 2mgX2, 4 semaines : réponse 10/12

Efficacy of Rectal Tacrolimus for Induction Therapy in Patients With Resistant Ulcerative Proctitis.

Clinical Gastroenterology and Hepatology 2017;15:1248–1255

Lawrance IC[1], Baird A[2], Lightower D[3], Radford-Smith G[4], Andrews JM[5], Connor S[6].

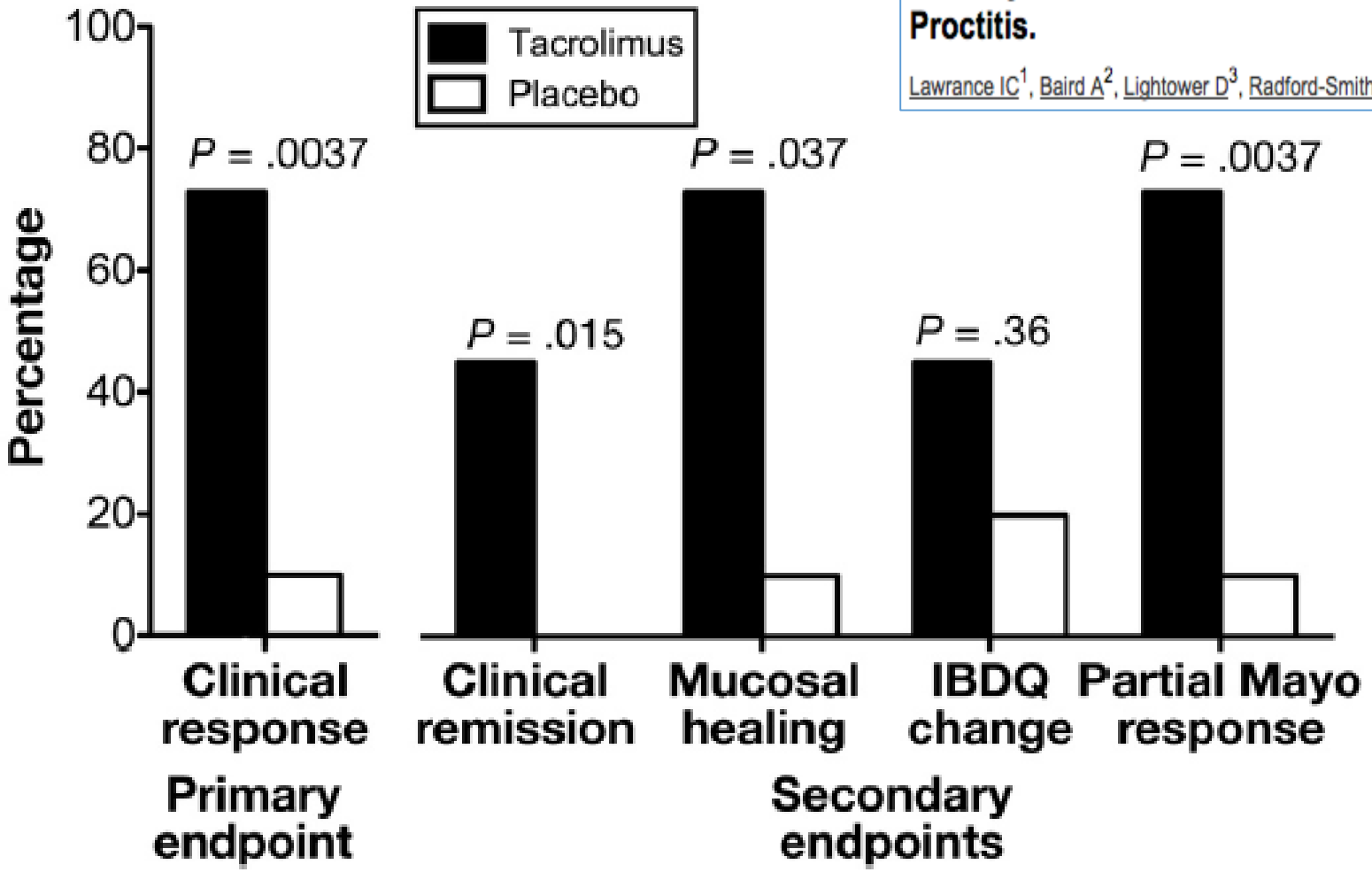


Figure 1. Primary and secondary endpoints at Week 8.

Interruption étude pour raisons éthiques …

Les questions:

Long terme ?

Majoration dose ?

Pouchite ?

Crohn ?

Tacrolimus et LAP…

Gut. 2000 Sep;47(3):436-40.

Topical tacrolimus may be effective in the treatment of oral and perineal Crohn's disease.

Casson DH[1], Eltumi M, Tomlin S, Walker-Smith JA, Murch SH.

8 patients pédiatrie, ulcérations et fistules, Tacrolimus (pommade 0,5 mg/g, 2 fois/j)
Efficacité 7/8, abcès et rebond arrêt

Inflamm Bowel Dis. 2007 Mar;13(3):245-53.

Topical tacrolimus in the treatment of perianal Crohn's disease: exploratory randomized controlled trial.

Hart AL[1], Plamondon S, Kamm MA.

16 patients (7 ulcérations, 9 fistules). Tacrolimus (pommade 1mg/g, 2 fois/j)
Vs placebo 3 mois : efficacité ulcérations (3/4 vs 0/3), pas efficacité fistules

Tacrolimus dans cadre libéral français ?

- Immunosuppresseur oral (Prograf*, Adaport*, Advagraf*, Envarsus*, Modigraf*)

  AMM pour rejet greffe cadre transplantation

  … possibilité préparation magistrale à partir poudre gélule ??

- Topique pommade (Protopic* 0,03% et 0,1% pommade) :

  AMM pour dermatite atopique résistante dermocorticoides (6 semaines)

  … 30 euros

… Rectite : 1,5 à 2 mg X 2 /j

… Ulcérations LAP : 1mg/g pommade

Rectite réfractaire et biothérapies ?

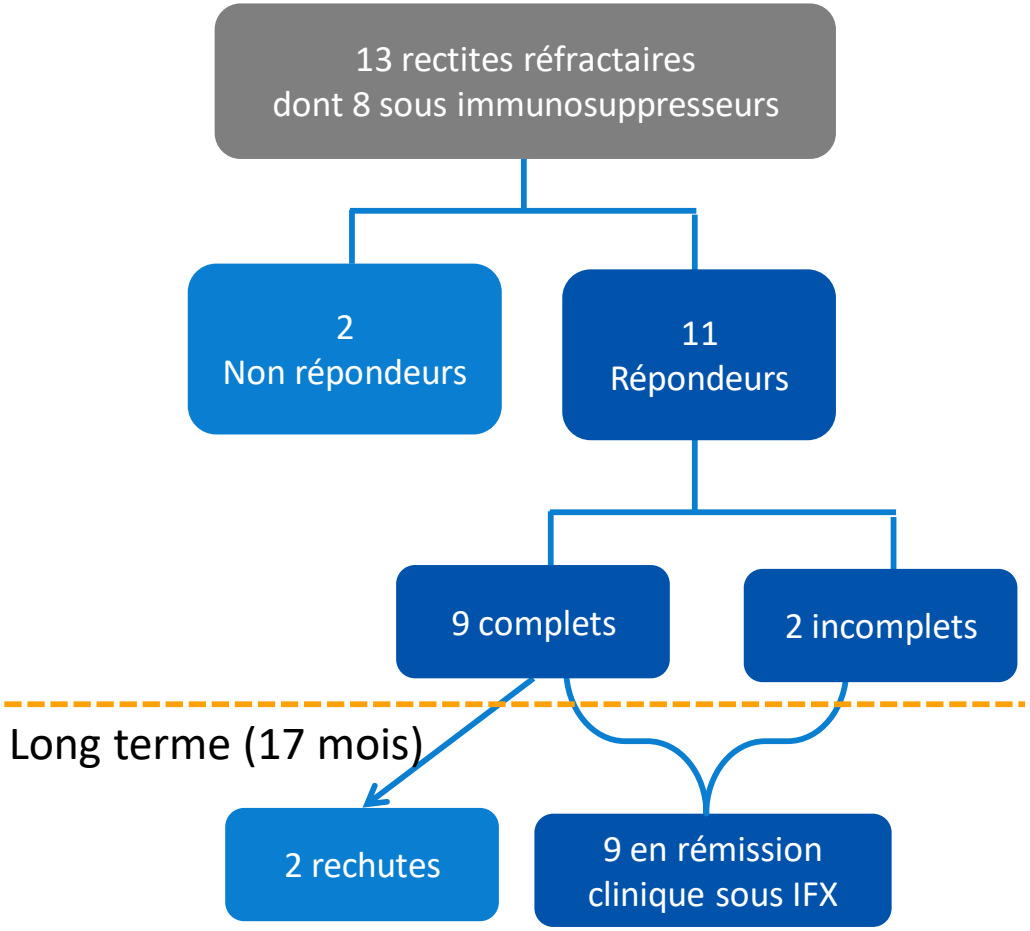
- Infliximab for refractory ulcerative proctitis

  Bouguen APT. 2010;31:1178-85

  420 RCH traitées par infliximab (6 centres)

  13 rectites réfractaires (3,1%)

- Données sur védolizumab et rectite ?



Once-daily budesonide MMX in active, mild-to-moderate ulcerative colitis: results from the randomised CORE II study

Gut 2014;**63**:433–441.

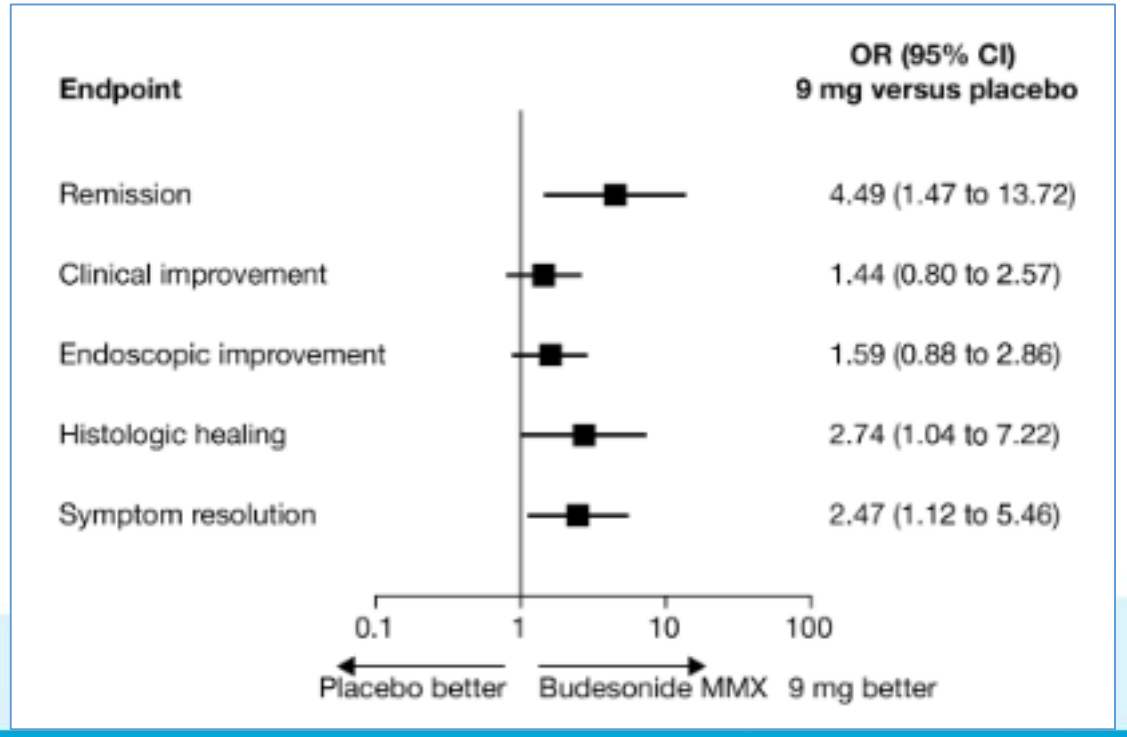
Simon P L Travis,[1] Silvio Danese,[2] Limas Kupcinskas,[3] Olga Alexeeva,[4] Geert D'Haens,[5] Peter R Gibson,[6] Luigi Moro,[7] Richard Jones,[7] E David Ballard,[8] Johan Masure,[9] Matteo Rossini,[10] William J Sandborn[11]

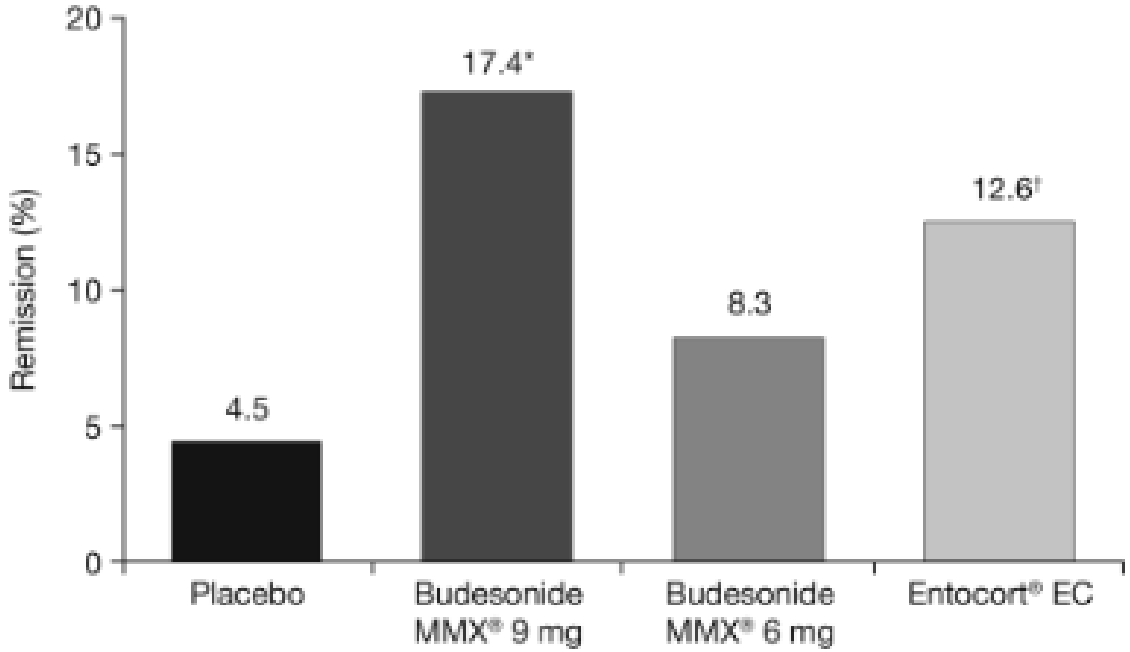
AMM européenne 9 mg/j

Plutôt associé 5 ASA

Pas accord sur prix en France …

Rectite ?





Les corticoides dans les rectites : actualités en France

- Colofoam ? … hydrocortisone toujours en rupture
- Betnésol ? … béthamétasone plus qu'un corticoide local
- Lavement 5 ASA + prednisolone : … plus recto-sigmoidite que rectite

  10 % dans rectum à 4 heures (*Van Bodegraven. APT 1996)*
- *Budésonide mousse ou lavement ?*

- Corticoides en suppositoire (préparation magistrale)

  Préparation magistrale à usage médical en absence de spécialité équivalente du commerce disponible :

  Solupred 40 mg - beurre de cacao - qsp un suppositoire 1/jour le soir pendant un mois

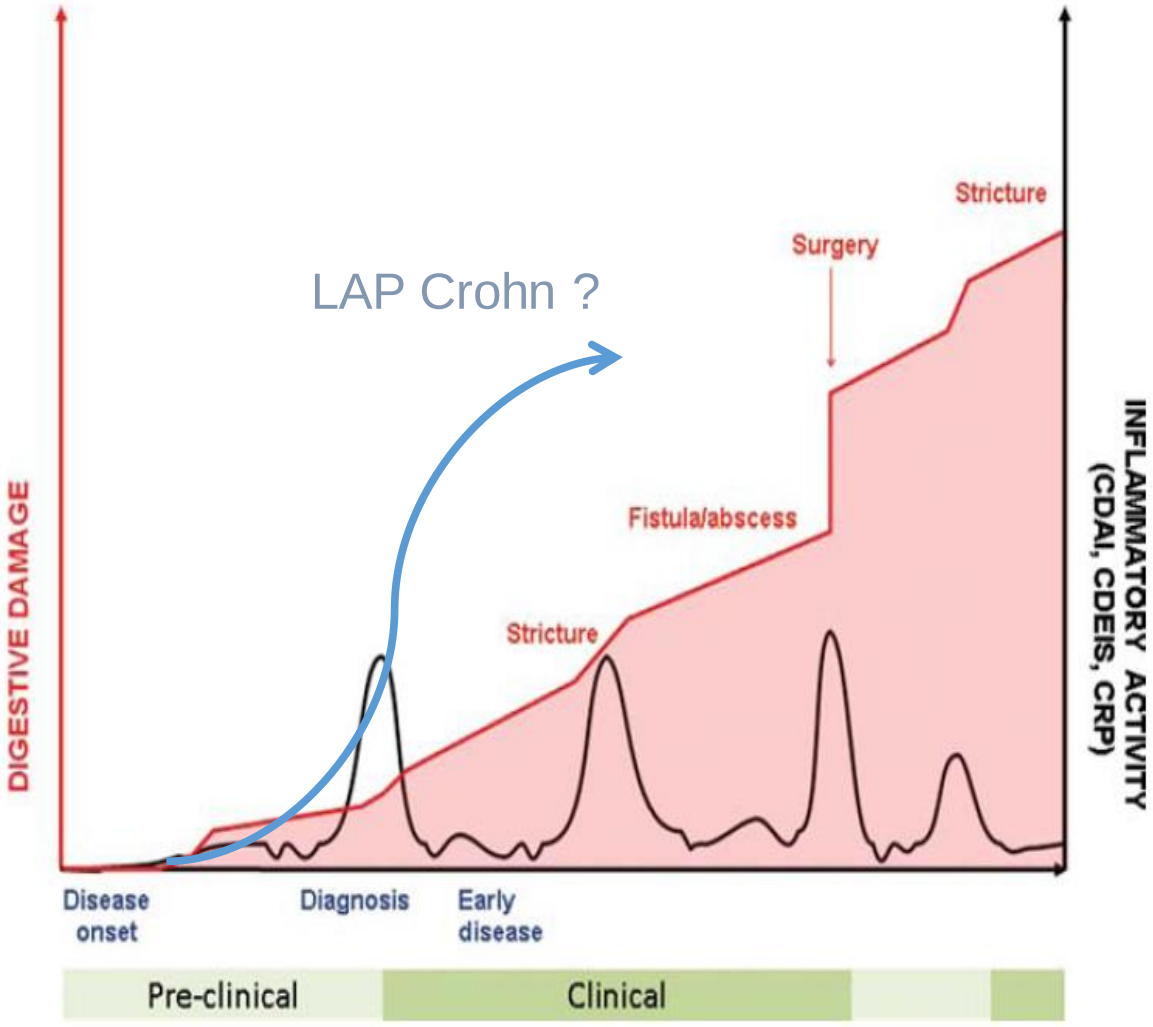
Quoi de neuf en 2017 dans la prise en charge des LAP de Crohn ?

- Peu de nouveautés
- Peu de travaux dédiés
- 40% des patients à 20 ans d'évolution…

Quality of Life in Perianal Crohn's Disease: What Do Patients Consider Important?

Srihari Mahadev, A.B., M.B.B.S.[1] Dis Colon Rectum 2011; 54: 579–585

Patient Related Outcome (PRO) spécifiques pour les LAP en 2018 ?



Treatment of perianal fistula in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis comparing seton drainage and anti-tumour necrosis factor treatment

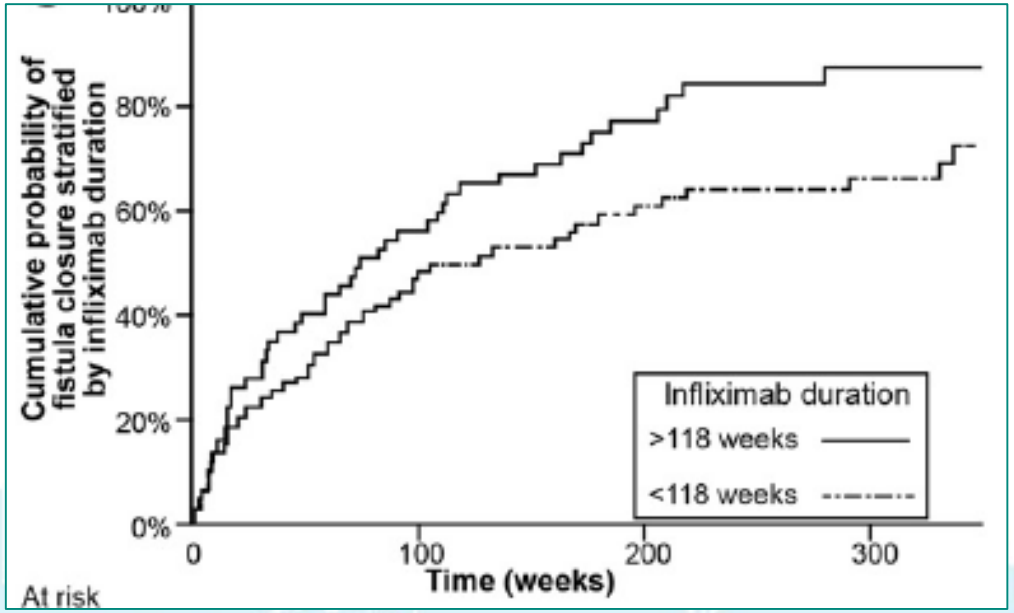
E. J. de Groof*†, S. Sahami*, C. Lucas‡, C. Y. Ponsioen†, W. A. Bemelman* and C. J. Buskens*

*Department of Surgery, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands, †Department of Gastroenterology and Hepatology, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands and ‡Department of Epidemiology, Biostatistics and Bioinformatics, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands

Colorectal Disease © 2016 The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. **18,** 667–675

Pas de conclusion sur les stratégies si « trop » factuel car pas de RCT …

Cohortes rétrospectives : en faveur traitement combiné



Long-term outcome of perianal fistulizing Crohn's disease treated with infliximab.

Bouguen G, Siproudhis L, Gizard E, Wallenhorst T, Billioud V, Bretagne JF, Bigard MA, Peyrin-Biroulet

Clin Gastroenterol Hepatol. **2013** Aug;11(8):975-81.

The results of seton drainage combined with anti-TNFα therapy for anal **fistula** in Crohn's disease.

Haennig A, **Staumont** G, Lepage B, Faure P, Alric L, Buscail L, Bournet B, Moreau J.

Colorectal Dis. 2015 Apr;17(4):311-9.

Higher infliximab trough levels are associated with perianal fistula healing in patients with Crohn's disease

A. J. Yarur*, V. Kanagala*, D. J. Stein*, F. Czul†, M. A. Quintero†, D. Agrawal*, A. Patel*, K. Best*, C. Fox*, K. Idstein* & M. T. Abreu†

Aliment Pharmacol Ther 2017; **45**: 933–940

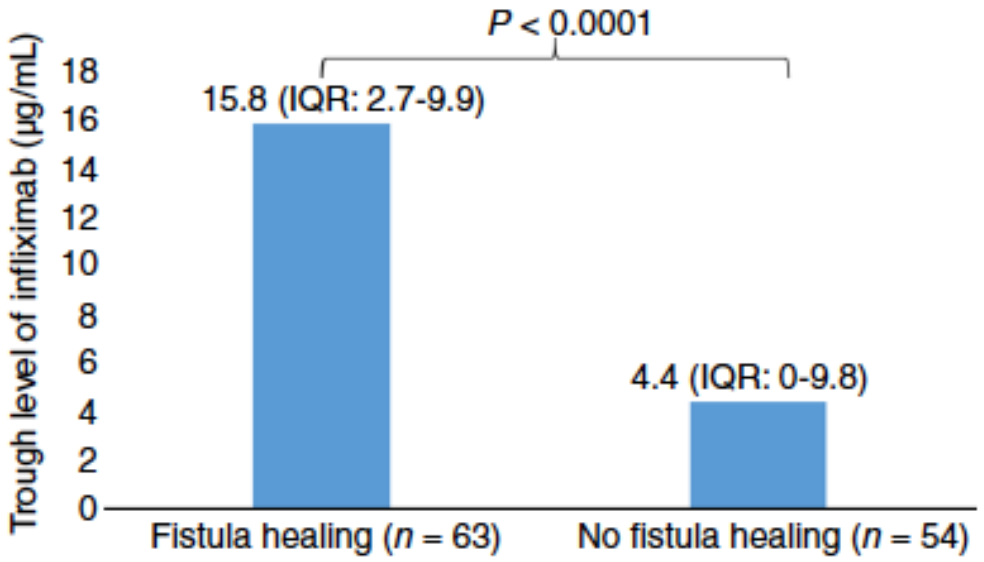


Figure 1 | Difference in median trough infliximab levels between the group with and without fistula healing

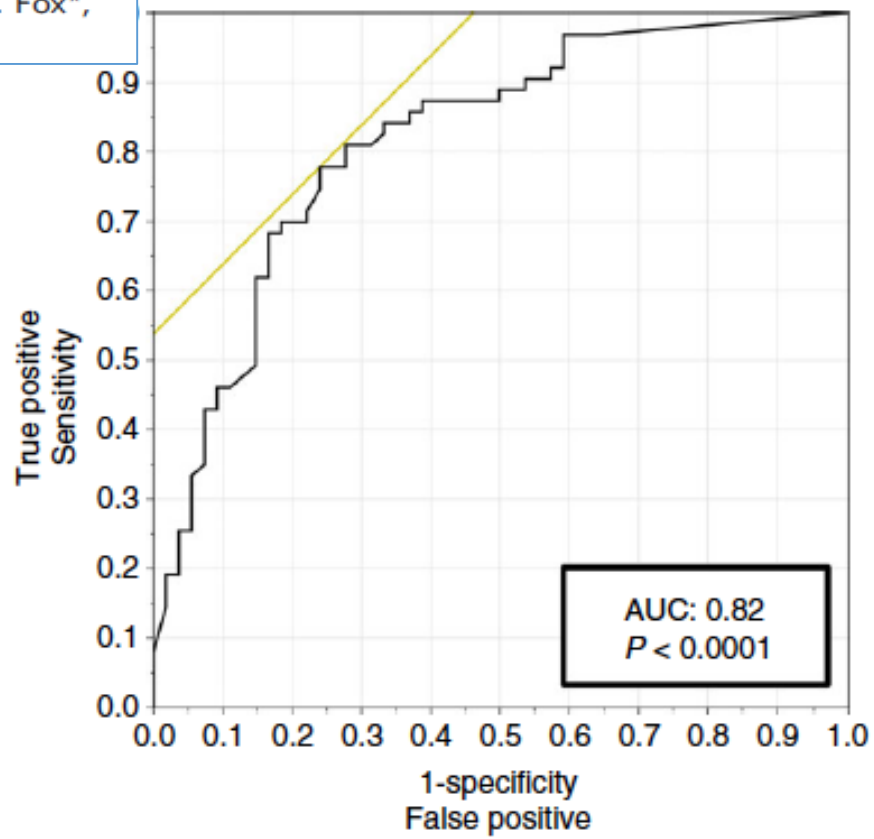
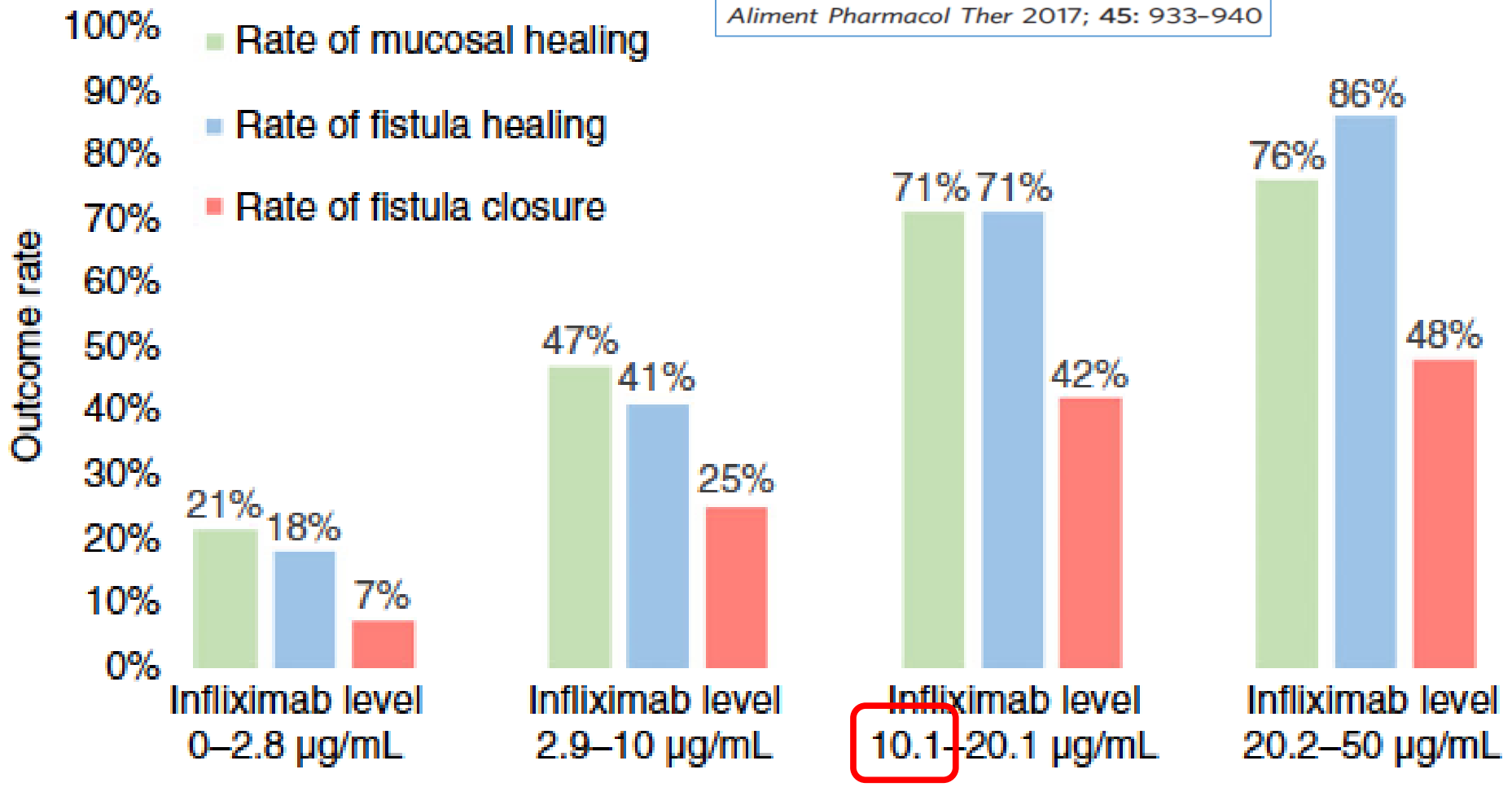


Figure 2 | Correlation between serum trough level of infliximab and fistula healing.

Higher infliximab trough levels are associated with perianal fistula healing in patients with Crohn's disease

A. J. Yarur*, V. Kanagala*, D. J. Stein*, F. Czul†, M. A. Quintero†, D. Agrawal*, A. Patel*, K. Best*, C. Fox*, K. Idstein* & M. T. Abreu†

Aliment Pharmacol Ther 2017; **45**: 933–940



LAP de Crohn : quelles données sur les nouvelles biothérapies ?

- Pas études dédiées, mais probable efficacité d'une biothérapie sur les LAP si puissant et rapide sur inflammation…
  - Ustekinumab : pas de données factuelles
  - Védoluzimab : pas de données factuelles

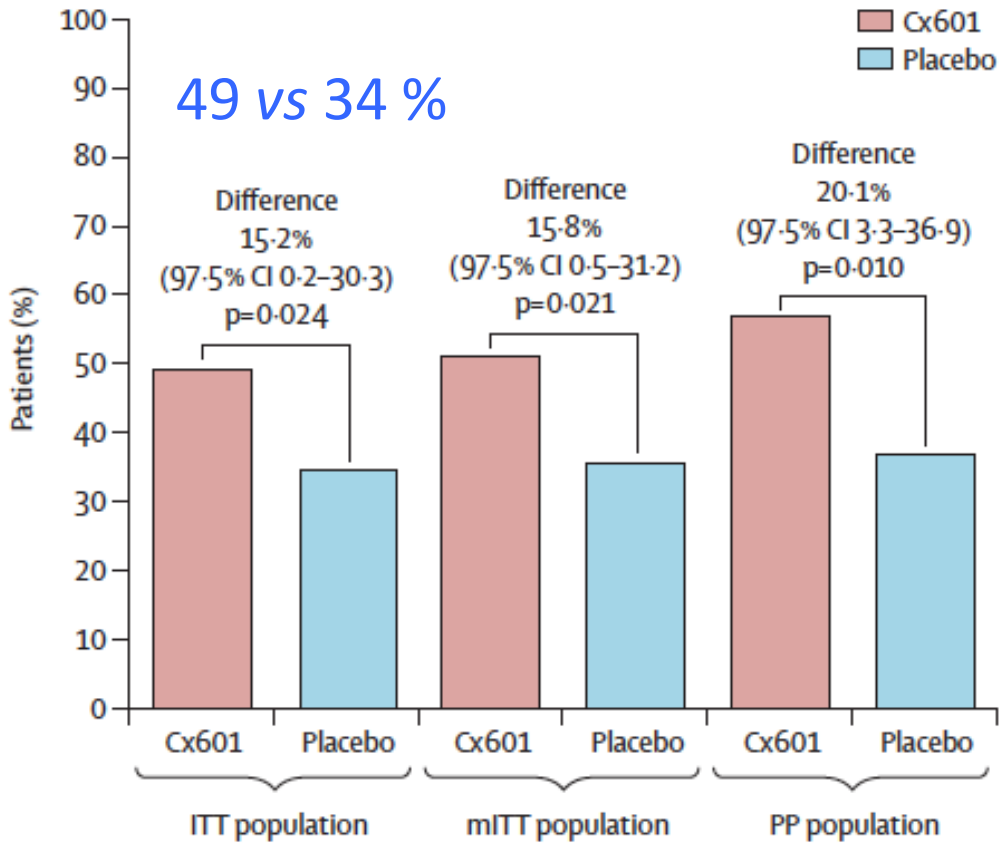
    « warning » sur délai d'action, pont avec corticoides : majore risque complications infectieuses…

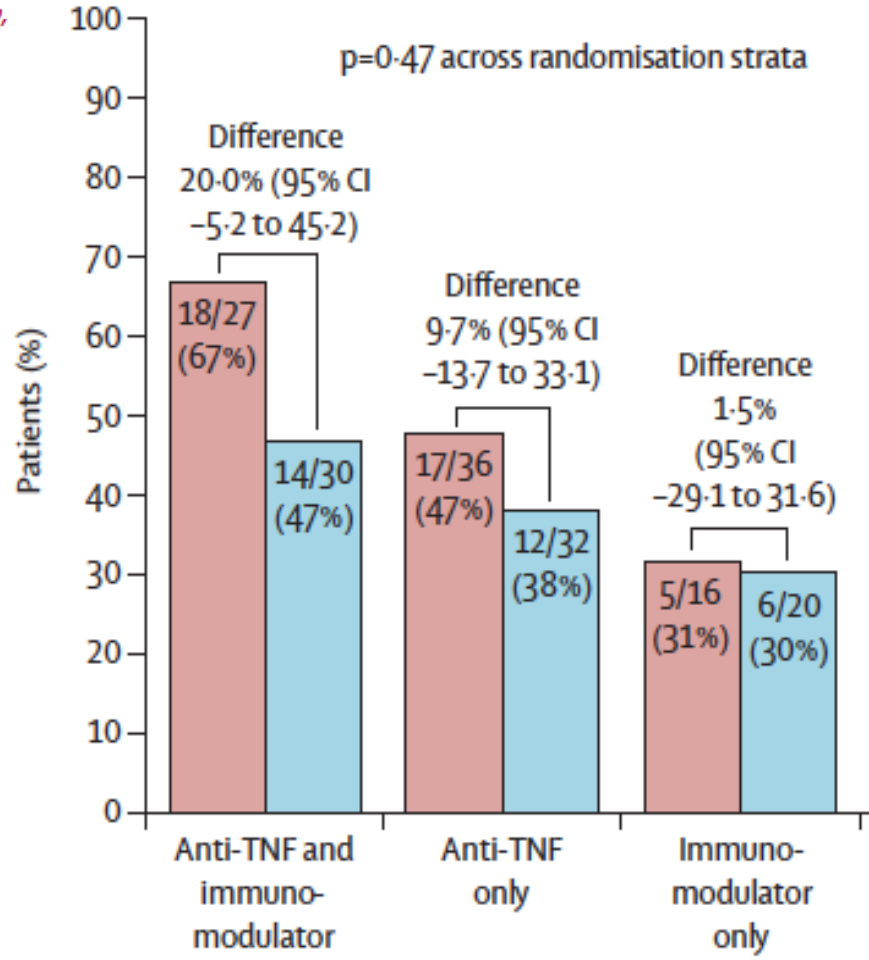
- Optimiser au maximum anti-TNFs
- Essais en cours sur majoration doses d'anti-TNFs dans les LAP …

Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial

*Julián Panés, Damián García-Olmo, Gert Van Assche, Jean Frederic Colombel, Walter Reinisch, Daniel C Baumgart, Axel Dignass, Maria Nachury, Marc Ferrante, Lili Kazemi-Shirazi, Jean C Grimaud, Fernando de la Portilla, Eran Goldin, Marie Paule Richard, Anne Leselbaum, Silvio Danese, for the ADMIRE CD Study Group Collaborators**

Lancet 2016; 388: 1281–90





Autologous Mesenchymal Stem Cells, Applied in a Bioabsorbable Matrix, for Treatment of Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease

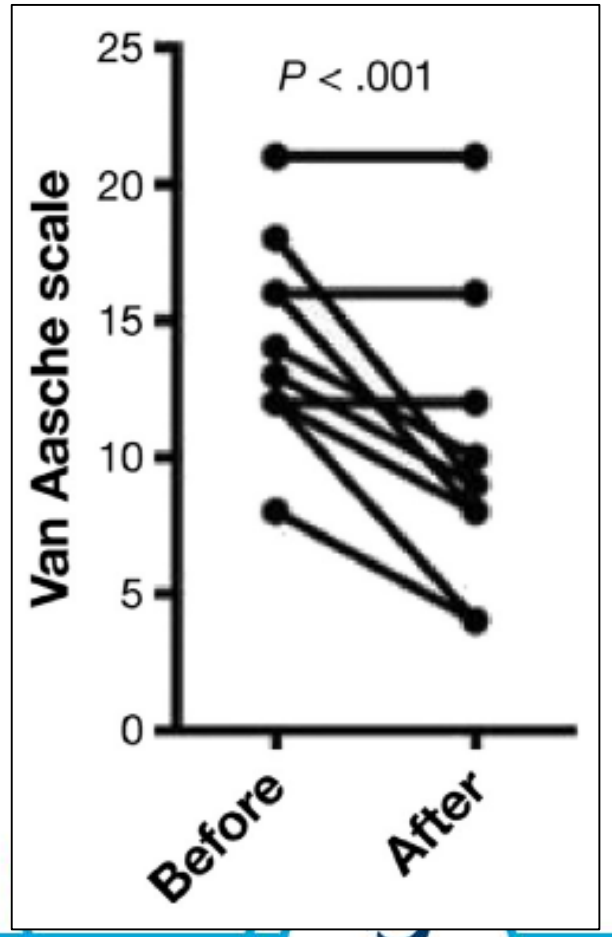
Gastroenterology 2017;153:59–62

Allan B. Dietz,[1] Eric J. Dozois,[2] Joel G. Fletcher,[3] Greg W. Butler,[1] Darcie Radel,[1] Amy L. Lightner,[2] Maneesh Dave,[4] Jessica Friton,[5] Asha Nair,[6] Emily T. Camilleri,[7] Amel Dudakovic,[7] Andre J. van Wijnen,[7] and William A. Faubion[5]

Etude de phase 1, 12 fistules Crohn sous anti-TNFs

Cellules souches mésenchymateuses autologues, sur plug Gore bio A

A 6 mois,
- 10/12 (83%) cicatrisation clinique
- Amélioration critère IRM (score Van Assche)



Tech Coloproctol (2017) 21:683–691
DOI 10.1007/s10151-017-1684-y

REVIEW

Anoperineal lesions in Crohn's disease: French recommendations for clinical practice

D. Bouchard[1] · L. Abramowitz[2] · G. Bouguen[3] · C. Brochard[3] · A. Dabadie[4] · V. de Parades[5] · M. Eléouet-Kaplan[1] · N. Fathallah[5] · J.-L. Faucheron[6] · L. Maggiori[7] · Y. Panis[7] · F. Pigot[1] · P. Rouméguère[8] · A. Sénéjoux[9] · L. Siproudhis[3,10] · G. Staumont[11] · J.-M. Suduca[11] · B. Vinson-Bonnet[12] · J.-D. Zeitoun[13]

GUT

A global consensus on the classification, diagnosis and multidisciplinary treatment of perianal fistulising Crohn's disease

Krisztina B Gecse, Willem Bemelman, Michael A Kamm, Jaap Stoker, Reena Khanna, Siew C Ng, Julián Panés, Gert van Assche, Zhanju Liu, Ailsa Hart, Barrett G Levesque and Geert D'Haens

Gut 2014 63: 1381-1392 originally published online June 20, 2014

Algorithmes de prise en charge des lésions ano-périnéales de la maladie de Crohn

SNFCP 2017

Coordinateur D. Bouchard

Volonté d'être pratique et pragmatique

Algorithmes décisionnels justifiés par un texte très court avec

- Grade de recommandations (à partir de données factuelles)
- Accords professionnels (issus recos de 2014), Avis d'experts (groupe de travail)

Méthodologie

Janvier 2017 : constitution d'un groupe de travail (GT)
réflexion et définition des objectifs

Février à Juin : élaboration d'algorithmes (1 à 3 auteurs par algo.)
Travail basé sur recommandations internationales, RPC françaises et expérience de terrain +++
9 algorithmes pragmatiques

Juillet-août : diffusion des tous les algorithmes à tous les membres du GT

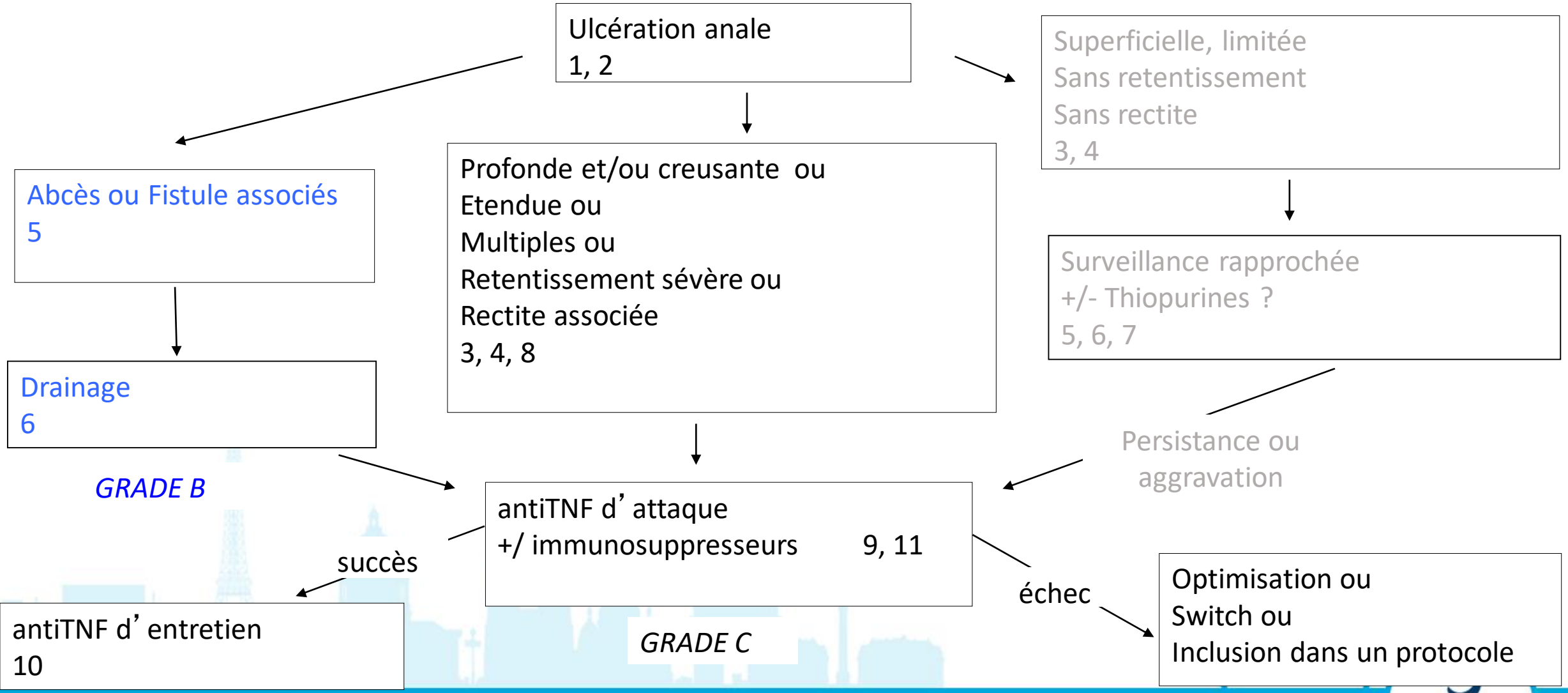
Septembre-octobre : relecture, harmonisation, 2° vague de travail (GT restreint)

Novembre 2017 : diffusion de la 2° mouture à tous les membres du GT puis à tous les sociétaires de la SNFCP

Les 9 algorithmes

1- Ulcération anale	G. Staumont
2- Abcès anal	N. Fathallah, P. Benfredj, V. de Parades
3- Fistule anale active jamais traitée	L. Abramowitz
4- Fistule anale en rémission	D. Bouchard
5- Fistule anale active sous traitement	F. Pigot
6- Fistule recto-vaginale	Y. Panis
7-Sténose ano-rectale	B. Vinson-Bonnet, C. Brochard
8-MC et pathologie hémorroïdaire	T. Higuero
9-LAP et Pédiatrie	L. Siproudhis

Prise en charge d'une ulcération anale de la maladie de Crohn



Prise en charge d'une fistule active cliniquement et/ou en IRM jamais traitée de la maladie de Crohn

Evaluation clinique
IRM 2, 3

Fistule symptomatique
+/- abcès

Drainage fistule + Seton
Drainage abcès/diverticule associé 8, 9

Fistule **active en IRM, mais asymptomatique**
(découverte d'un examen systématique)

Fistule complexe
Collection > 2 cm 1

Drainage complémentaire éventuel

Fistule simple
Collection < 2 cm
1

AntiTNF +/- Immunosuppresseur
+/- Antibiotiques associés à l'induction 11-13

Echec primaire à 6 mois

Rémission

Algorithme « fistule active sous traitement »

Algorithme « fistule en rémission », avec clinique et IRM à 6 mois

Algorithme de prise en charge d'une fistule de la maladie de Crohn active sous traitement

Echec primaire (bilan d'évaluation à 6 mois), ou rechute sous traitement après épisode de rémission :
Bilan clinique et Irm :
- Fistule cliniquement active
- Abcès pauci symptomatique
- Collection >2 cm, symptomatique ou non 1,5,7

Fistule bien drainée, seton en place
Aggravation/apparition récente de l'inflammation clinique/IRM
Atteinte rectale/luminale
Diminution ou arrêt récent du traitement de fond
7-11

↓

Reprendre, ou optimiser **les antiTNF**, ou switch ± antibiotiques
Pas de chirurgie

Traitement médical efficace sur maladie luminale
Abcès / Trajet complexe / Seton enlevé récemment 7, 10, 11

↓

Chirurgie :
Drainage, simplification du trajet

↓

Poursuivre, ou optimiser les antiTNF, ou switch

Algorithmes LAP de Crohn en cours finalisation… Outils bientôt disponibles sur le site de la SNFCP

Les contributeurs

Dr Dominique Bouchard

Dr François Pigot
Dr Ghislain Staumont
Pr Laurent Siproudhis

Dr Laurent Abramowitz
Dr Paul Benfredj
Dr Charlène Brochard
Dr Nadia Fathallah
Pr Jean-Luc Faucheron
Dr Thierry Higuero
Pr Yves Panis
Dr Vincent de Parades
Dr Béatrice Vinson-Bonnet

et Pr David Laharie