

7^{ème} séminaire de formation continue
en pathologie digestive de l'AGELA.07/10/2016

Cas clinique

H.Saoula,AF.Boutaleb,D.Hamidouche,M.Nakmouche
CHU de Bab el oued

Aida, 21 ans, étudiante en biologie

- Aucun antécédent
- **Avril 2003:**
 - Maladie de Crohn iléo-caecale dans sa forme inflammatoire, révélée par une diarrhée chronique.
 - Pas de lésions anopérinéales, ni de manifestations extradigestives.
 - Traitée par Rowasa cp 4g/j puis en dose d'entretien 2g/j.

Juin 2005 :hospitalisation

- Diarrhée 4 selles /j, sd de Koening .
- Amaigrissement important: BMI à 13 kg/m².
- Biologie:
 - Sd inflammatoire CRP >12 mg/l
 - Sd carentiel: Anémie ferriprive à 9g/dl,
Calcémie : 78 mg/l, Albumine:19g/L
- Indice de Best:450

Coloscopie:

Iléon terminal rétréci mais franchissable ,congestif, ulcéré

Coecum :congestif pseudopolypoïde.

Le reste du colon est sain



Transit du grêle: iléite terminale étendue

Quel traitement proposez vous?

- 5 ASA?
- Corticoïdes seuls?
- Corticoïdes+immunosuppresseurs?
- Anti TNF?
- Anti TNF+IS?
- Chirurgie?

Ileocaecal Crohn's Disease
Moderate or Severe

Sévère

CDAI > 450
(cachexie avec IMC < 18
ou présence
d'obstruction intestinale
ou d'abcès; persistance
des symptômes malgré
traitement;
augmentation de la CRP)

Moderate

Severe

Budesonide or
corticosteroids

Add immunomodulator
if adverse prognostic
factors

Corticosteroids
and
immunomodulator;
consider surgery

Add anti-TNF
if adverse
prognostic
factors

Risk factors for a poor disease outcome

ECCO Statement 4B (CD 2016) The course of CD may be predicted by clinical factors at diagnosis and/or endoscopic findings. This should be taken into account when determining a therapeutic strategy [EL2]

- Smoking
- Extensive small bowel disease
- Onset < 40y
- Corticosteroids at diagnosis
- Perianal / rectal disease
- Stricturing disease
- >5kg weight loss pre-diagnosis
- Deep and extensive colonic ulceration
- Steroid-dependency

Risk factors for a poor disease outcome

ECCO Statement 4B (CD 2016) The course of CD may be predicted by clinical factors at diagnosis and/or endoscopic findings. This should be taken into account when determining a therapeutic strategy [EL2]

- Smoking
- **Extensive small bowel disease**
- **Onset < 40y**
- Corticosteroids at diagnosis
- Perianal / rectal disease
- **Stricturing disease**
- >5kg weight loss pre-diagnosis
- Deep and extensive colonic ulceration
- Steroid-dependency

Conduite thérapeutique:

- Correction des désordres nutritionnels et électrolytiques.
- Corticothérapie 1 mg/kg/j +adjuvants pendant 4 semaines.
- À une semaine de traitement:2 selles moulées/j, sans douleurs abdominales. Prise pondérale de 1.5 kg, CRP négative.
- Survenue d'une rechute à 10 mg/j de prednisolone → corticodépendance

Corticodépendance

- Survenue d'une rechute ou Impossibilité de réduire les doses de corticoïdes en dessous de 10mg/j dans les 3 mois suivant l'instauration d'une corticothérapie.

ou

- Survenue d'une rechute dans les 3 mois suivant l'arrêt d'une corticothérapie

ECCO Statement 6 D

Immunosuppressive naïve patients who are dependent on corticosteroids should be treated with a thiopurine [EL1] or methotrexate [EL2] or anti-TNF based strategy [EL1]. Surgical options should also be discussed [EL4]

- **=→ Azathioprine 2.5mg/kg/j**

Quel bilan pré thérapeutique avant Azathioprine?

- NFS- -Fonction rénale – Bilan hépatique
- Dosage de la TPMT(facultatif)
- Sérologies VIH, VHB, VHC
- Examen dermatologique
- FCV

Vaccinations (HPV, VHB, *grippe, pneumocoque*)

Quand ?

- Au diagnostic ou à la première cure de corticoïdes

Quelle surveillance de l'Azathioprine?

- **NFS-transaminases:**

- toutes les semaines le 1er mois

- 1/mois les deux mois suivants

- puis tous les 3 mois pendant toute la durée du traitement.**

- **Lipasémie:** en cas de douleurs abdominales.

Si pancréatite aiguë → arrêt définitif des thiopurines (AZA et 6MP).

Toxicité Hématologique sous thiopurines

1500 < GB < 3000

1000 < PNN < 1500

200 < Lymphocytes < 600

70.000 < Plaquettes < 100.000

8g < Hb < 10g

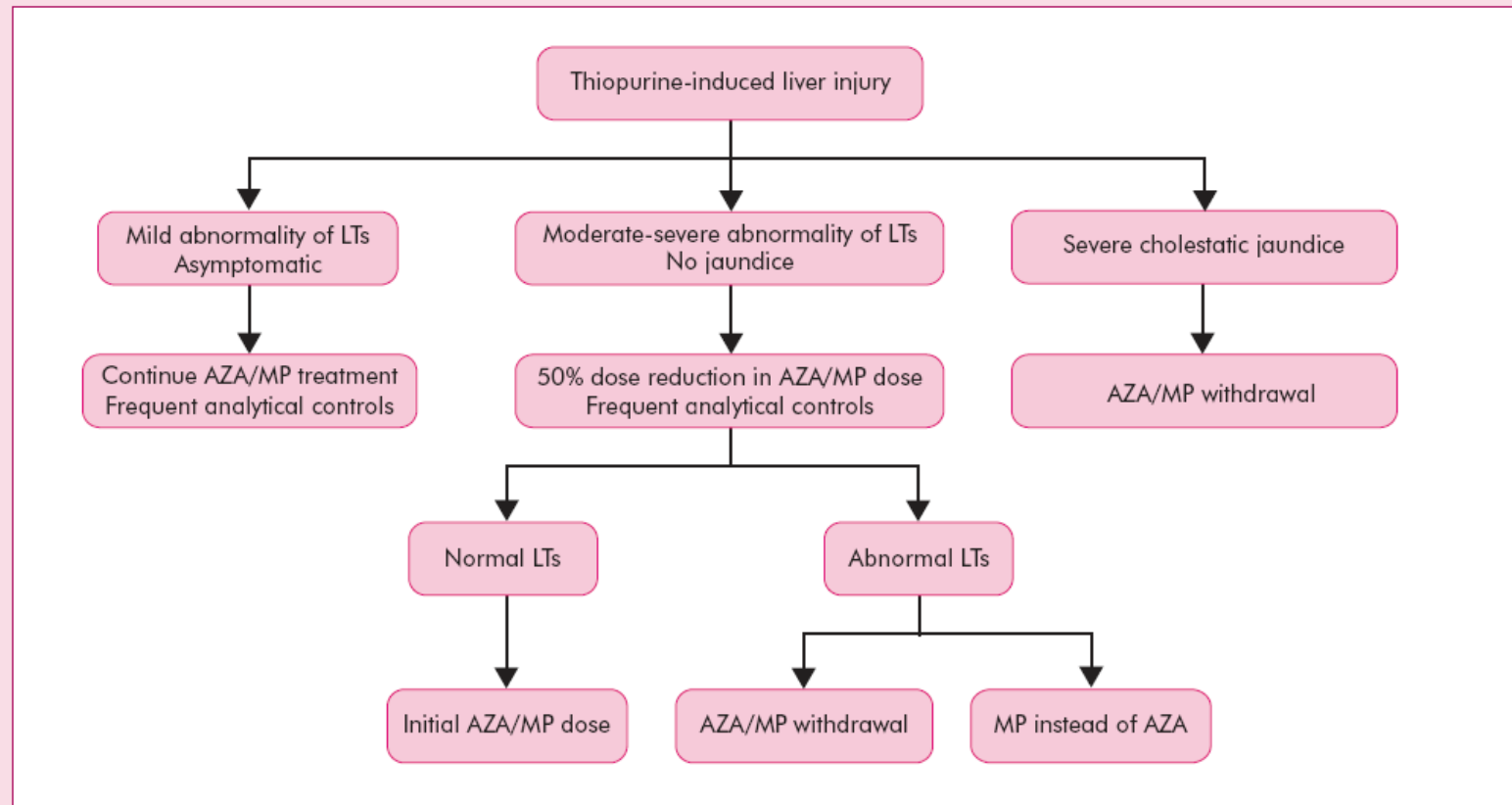
ARRET

DEMIE DOSE

OK

Anomalies du bilan hépatique sous thiopurines

Figure 1. Management of thiopurine-induced liver injury [36]. Liver biopsy should be considered when abnormalities of LTs remain despite AZA/MP withdrawal.



AZA: azathioprine; LTs: liver tests; MP: 6-mercaptopurine.
Redrawn with permission from [36].

Mild abnormality : transaminases entre 2 et 5 N

Moderate-severe : >5 N

Aida a bien toléré son traitement.

Octobre 2006:

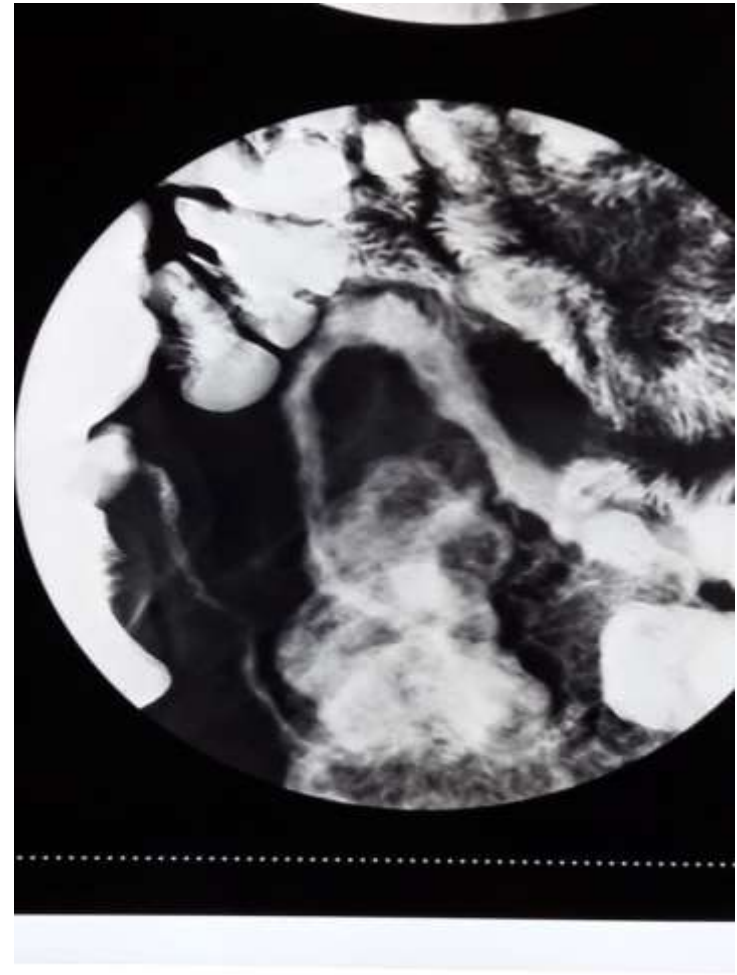
-Sd sub occlusif

-CRP:88 mg/l;anémie inflammatoire à 9.9 g/dl;
albumine=21 g/l

Coloscopie:-VIC ulcérée,sténosée,infranchissable

-Coecum:quelques ulcérations
aphtoides; le reste du colon est sain.

Transit du grêle



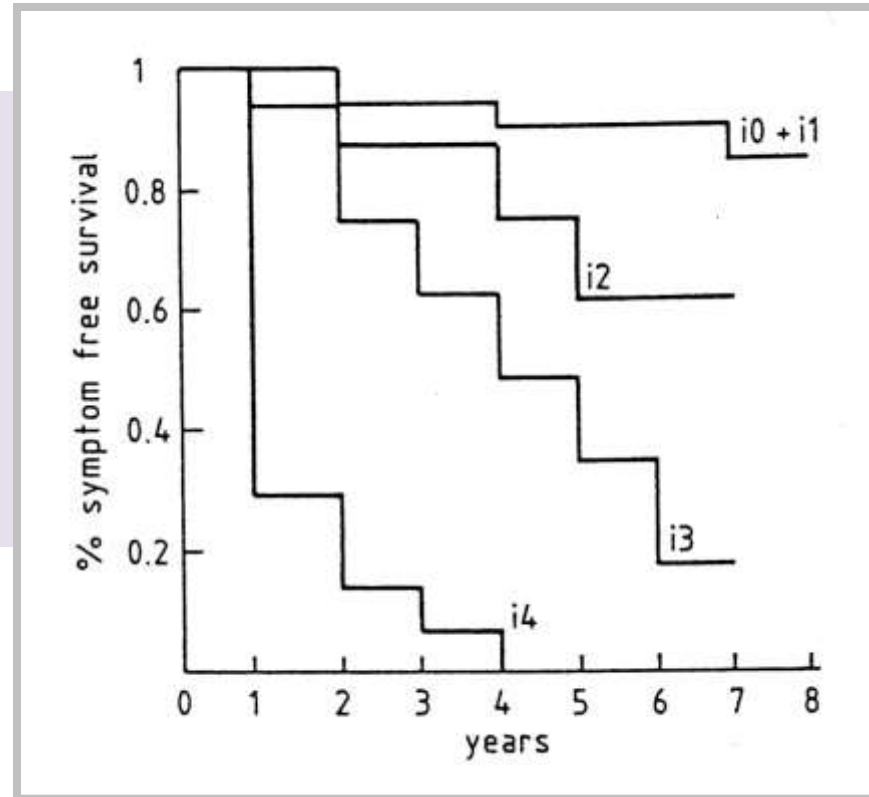
Que proposer?

- Opérée en décembre 2006:resection iléo caecale emportant les 4 dernières anses iléales.
- Traitement de fond par Imurel 2.5 mg/kg/j.
- Coloscopie à 6 mois: ulcérations diffuses de l'anastomose et de l'iléon terminal

Comment classez vous ces lésions
selon la classification de Rutgeerts?

Risque de récurrence clinique selon la sévérité des lésions endoscopiques initiales

- i0 pas de lésions
- i1 < 5 ulc. superficielles
- i2 ulc. anastomotiques
- i3 ulc. Diffuses de l'iléon
- i4 ulcères creusants ou sténose



→ i3 de Rutgeerts.

Récidive clinique postopératoire, en fonction du stade endoscopique 1 an postop (n=89)

Quel traitement proposer?

- Facteurs de mauvais pronostic: Jeune âge, résection iléale étendue.
- Récidive post opératoire i3 chez une patiente déjà sous imurel → indication des anti TNF
- Mais indisponibles jusqu'à 2011 chez nous.
- Cure courte de corticoïdes

- En janvier 2012: nouvelle poussée
- Infliximab débuté en mars 2012.
- Bonne évolution clinique , biologique , Radiologique (enteroIRM).
- Arrêt de l'imurel après 6 mois.

Mars 2013(S 60):

- Intolérance de l'Infliximab: urticaire, dyspnée, rougeur de la face disparaissant après ralentissement du débit de la perfusion, et HHC en IV.
- Répétition de ces épisodes → arrêt de l'infliximab en septembre 2013
- Décision de switcher : Humira.
- Mais.....

- Découverte d'un nodule du sein droit
- Mars 2014: Adénocarcinome canalaire infiltrant du sein
- Mastectomie,+chimiothérapie
- Aucun traitement pour sa maladie de Crohn, heureusement quiescente.

- Aida nous demande si cette tumeur est dûe aux traitements qu'elle a reçu?

MC et cancer: Cohorte danoise 1978-2010

	Crohn's disease (n=13,756)					
	< 1 yr from 1st CD diagnosis			≥ 1 yr from 1st CD diagnosis		
	O	E	SIR (95%CI)	O	E	SIR (95%CI)
Any invasive cancer	208	57.6	3.6 (3.1–4.1)	772	604.1	1.3 (1.2–1.4)
Any Gastrointestinal cancer	111	12.2	9.1 (7.5–10.9)	141	121.6	1.2 (1.0–1.4)
Colorectal cancer	78	7.5	10.4 (8.2–13.0)	69	74.6	0.9 (0.7–1.2)
Small intestine cancer	14	0.1	96.2 (52.5–161.4)	12	1.4	8.4 (4.3–14.7)
Other gastrointestinal cancers	19	4.6	4.2 (2.5–6.5)	60	45.6	1.3 (1.0–1.7)
Any extra-intestinal cancer	97	45.4	2.1 (1.7–2.6)	631	482.5	1.3 (1.2–1.4)
Hematological malignancies	28	4.0	7.0 (4.7–10.2)	75	40.2	1.9 (1.5–2.3)
Smoking related cancers	15	10.8	1.4 (0.8–2.3)	171	110.9	1.5 (1.3–1.8)
Female reproductive cancers	13	12.1	1.1 (0.6–1.8)	131	136.6	1.0 (0.8–1.1)
Other common cancer sites						
Prostate	6	4.4	1.4 (0.5–3.0)	58	46.6	1.2 (0.9–1.6)
Lung	7	7.4	0.9 (0.4–1.9)	124	76.0	1.6 (1.4–1.9)
Bladder	8	3.1	2.6 (1.1–5.1)	34	30.5	1.1 (0.8–1.6)
Melanoma	n/a	n/a	n/a	43	30.3	1.4 (1.0–1.9)
Breast	10	9.1	1.1 (0.5–2.0)	109	106	1.0 (0.8–1.2)
Uterus	n/a	n/a	n/a	11	16.5	0.7 (0.3–1.2)
Non-melanoma skin cancer	59	13.4	4.4 (3.3–5.7)	302	147.4	2.1 (1.8–2.3)

Traitement IS ou anti-TNF et risque de cancer .

Thiopurines:

- Risque élevé ($\times/5$) de **lymphomes**.
 - Facteurs de risque de lymphome: âge jeune de début de la maladie, sexe masculin, âge >65 ans
 - Risque élevé de **cancer cutané non mélanique**.
- ➔ Protection solaire, examen dermatologique/an

Traitement IS ou anti-TNF et risque de cancer .

Anti-TNF:

- Risque élevé de mélanomes

Combo thérapie:

- Risque élevé de lymphomes (LHS) et de cancers non mélaniques.
- Éviter la combo thérapie prolongée >2 ans .

Janvier 2016 :

- nouvelle poussée, sd sub occlusifs
- Biologie :Sd inflammatoire
- Coloscopie: sténose anastomotique ulcérée, infranchissable

IRM: épaissement pariétal de la néo dernière anse iléale, hyperhémie mesurant 11 mm d'épaisseur, étendue sur 120 mm.



Quel traitement proposer?

ECCO Statement 6D

All cases of cancer in IBD should be managed with multidisciplinary support. In general, thiopurines, calcineurin inhibitors, and anti-TNF agents should be stopped at least until cancer therapy is completed [EL 5]

ECCO Statement 6F

In patients with active IBD and a history of malignancy, 5-aminosalicylates, nutritional therapies, and local corticosteroids can be safely used [EL 3]. In more severe flares that do not respond to these treatments, the use of anti-TNF, methotrexate, short-term systemic corticosteroids, and/or surgery should be considered on a case-by-case basis [EL 5]

ECCO Statement 6G

Based on data in transplant recipients, physicians should consider delaying the resumption of immunosuppressant therapy for IBD in patients being treated for cancer, because of the risk of recurrent neoplastic disease, for 2 years following the completion of cancer treatment [EL 3]. The delay can be extended to 5 years if the cancer is associated with an intermediate or high risk of recurrence [EL 3]

Que faire?

- ADK du sein il ya 2 ans .
- Kc du sein :risque intermédiaire de récidence
- Azathioprine et Adalimumab contre indiqués
- Cure courte de corticoïdes → rémission clinique et biologique
- Méthotrexate possible en entretien

- La prise en charge de la maladie de Crohn a beaucoup évolué au cours de ces 10 dernières années.
- Elle est désormais multidisciplinaire; et fait appel à des traitements efficaces mais non dénués de risque.
- Le rapport bénéfice risque de ces thérapies doit être évalué au cas par cas pour chaque patient.