

TRAITEMENT DE LA MALADIE DE CROHN : PLACE DE L'ECHO-ENDOSCOPIE

Docteur Xavier TRETON

Service de Gastroentérologie
Hôpital Beaujon
100 boulevard du Général Leclerc 92100 CLICHY
xavier.treton@bjn.aphp.fr

Pôle des maladies de l'appareil digestif, Gastroentérologie ET assistance nutritive, Hôpital Beaujon, Clichy

L'arsenal thérapeutique des Maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) et notamment de la Maladie de Crohn (MC) ne cesse de s'étoffer. Par ailleurs, comme il a été récemment montré par les travaux de l'équipe de l'hôpital Saint-Antoine (Paris), même si l'utilisation des traitements immunosuppresseurs (azathioprine, 6-mercaptopurine et methotrexate) n'a cessé d'augmenter au cours des dernières décennies, la proportion de malades opérés n'a pas pour autant diminué. Ceci sous entend que les stratégies de traitement actuelles n'améliorent pas l'histoire naturelle de la maladie, et pose donc la question de l'intérêt d'un traitement intensif, par biothérapie (anticorps anti-TNF α) et immunosuppresseurs, dès les premières poussées de la maladie inflammatoire. Cette stratégie dite « top-down », s'oppose à l'attitude classique graduée, ou « step-up », faisant appel successivement aux dérivés salicylés, puis aux corticoïdes, puis aux immunosuppresseurs et enfin aux anti-TNF.

Ces stratégies thérapeutiques ont fait l'objet d'une étude récente comparant le traitement usuel (Step-up) à un traitement maximal d'emblée (Top-down) associant infliximab et azathioprine en termes de réponse clinique chez des malades ayant une maladie de Crohn très récemment diagnostiquée. A 24 mois, une rémission clinique sans corticoïdes ni chirurgie était observée dans 57% et 50% des cas respectivement dans les groupes top-down et step-up. En actuariel, le taux de patients n'ayant pas rechuté sur les 24 mois était cependant significativement plus élevé dans le groupe top-down ($p = 0,018$). L'avantage principal semblait résider dans le fait que les malades traités dans le bras Top-down, n'avaient pas reçu de corticoïdes, actuellement considérés comme le traitement associé à la plus forte morbidité au cours des MICI (infections, ostéopénie, diabète, complications post-opératoires...).

Il existe d'autres arguments pour l'utilisation d'anti-TNF précoce. L'analyse des larges essais thérapeutiques des anti-TNF a montré que les malades ayant reçu un traitement régulier, toutes les 8 semaines, avaient plus fréquemment une cicatrisation endoscopique de leurs lésions inflammatoires, et que ceci s'accompagnait d'une diminution du risque d'hospitalisation et de recours à la chirurgie¹. Il semble également que l'inflammation colique résiduelle est un facteur important de survenue de dysplasie et de cancer, faisant donc de l'obtention d'une cicatrisation endoscopique, un objectif thérapeutique important².

La réserve que l'on peut opposer à cette stratégie est le risque de complications infectieuses et néoplasique liée à une immunosuppression forte d'emblée. Le registre TREAT portant sur plus de 6000 patients traités ou non par infliximab a montré que les infections sévères étaient plus fréquentes dans les trois mois suivant le traitement par infliximab (RR : 1,90 [1,34-2,70]), mais que ce risque était secondaire à l'utilisation concomitante des corticostéroïdes et d'analgésiques de type narcotique³. Il n'y avait pas d'augmentation de la mortalité, ni du risque de cancer solide ou de lymphome. Il a été récemment montré que les femmes atteintes de MICI traitées par immunosuppresseurs ou anti-TNF avaient un taux plus élevé de frottis anormaux et de dysplasie du col par rapport à des sujets contrôles et à des patientes atteintes de MICI sans ces traitements.

Par ailleurs, la question de l'utilité de poursuivre ou non un traitement immunosuppresseur en association à un traitement d'entretien par anti-TNF n'est pas clairement tranchée. Une étude belge présentée à la DDW 2006 suggère qu'après 6 mois d'association, le traitement immunosuppresseur peut être interrompu sans augmentation du risque de rechute ou d'intolérance.

Pour l'heure la stratégie Top-down nécessite d'être confirmée à long terme par de vastes essais, précisant notamment les modalités de diminution du traitement immunosuppresseur avec le temps. De façon pragmatique, il est important de définir précocement des facteurs d'évolution péjorative de la maladie, qui incitent à introduire précocement, dès la première poussée, un traitement immunosuppresseur. Beaugerie et coll. ont décrit que l'âge < 40 ans, la présence de lésions anopérinéales et le recours aux corticoïdes, à la première poussée, étaient des facteurs prédictifs indépendants d'évolution sévère de la MC⁴. Ainsi un essai thérapeutique est en cours au GETAID (essai RAPID), pour valider cette stratégie à long terme. Les facteurs prédictifs futurs utiliseront probablement des données sérologiques et génétiques, dans leur algorithme décisionnels.

Références

1. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 126(2):402-13.
2. Loftus EV, Jr. Epidemiology and risk factors for colorectal dysplasia and cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2006; 35(3):517-31.
3. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4(5):621-30.
4. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, et al. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006; 130(3):650-6.