

QUE PEUT-ON ATTENDRE DU TRAITEMENT PAR LE REMICADE ?

Professeur Laurent BEAUGERIE
Service de Gastro-entérologie
Hôpital Saint-Antoine
184, rue du Faubourg Saint-Antoine
75561 PARIS CEDEX 12

Qu'attendre du retraitement par l'infliximab ?

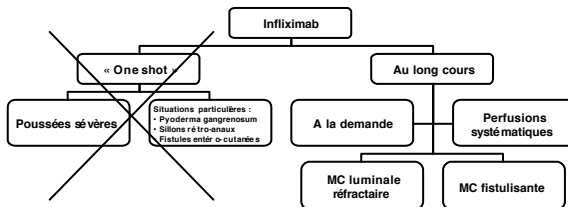
Laurent Beaugerie
Service de Gastro-entérologie et Nutrition
Hôpital Saint-Antoine
Paris



L'infliximab au long cours dans la maladie de Crohn

- Quels malades sont concernés ?
- Quels résultats attendre selon l'indication et les modalités?

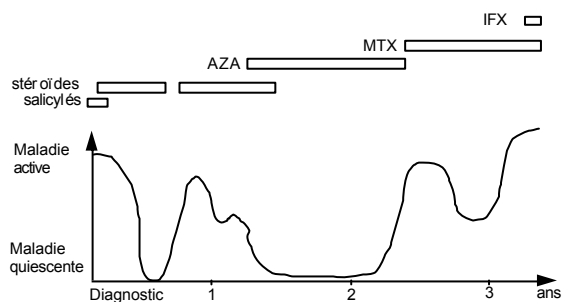
Infliximab et maladie de Crohn



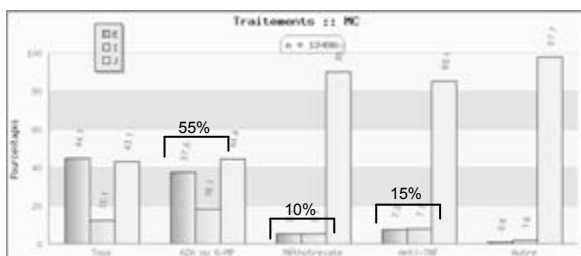
Infliximab
Autorisations d'utilisation
Maladie de Crohn luminale réfractaire

- USA
 Infliximab approved for reducing signs and symptoms and inducing and maintaining clinical remission in patients with moderately to severely active CD who have an inadequate response to conventional therapy
- Europe
 Traitement de la maladie de Crohn sévère chez les patients qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde ET un immunosuppresseur (ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré)

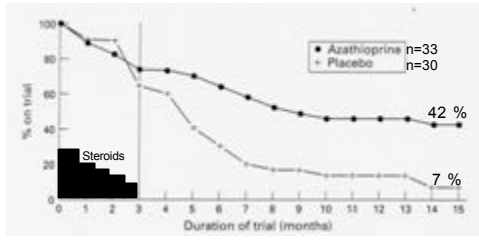
Traitement de la maladie de Crohn
Stratégie ascendante



Etat des pratiques dans la maladie de Crohn
France – 2005
Cohorte CESAME



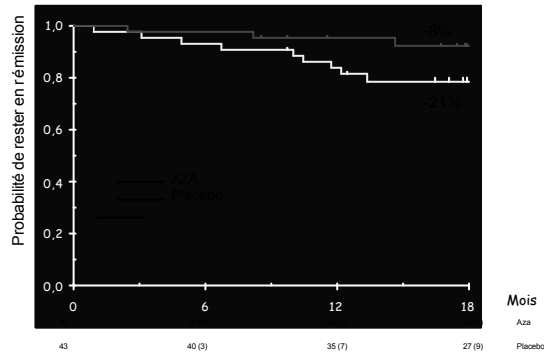
Azathioprine et maladie de Crohn chronique active
Essais en double insu avec tirage au sort



Pour rester dans l'essai, les patients doivent obtenir la rémission clinique en 3 mois, puis la conserver un an

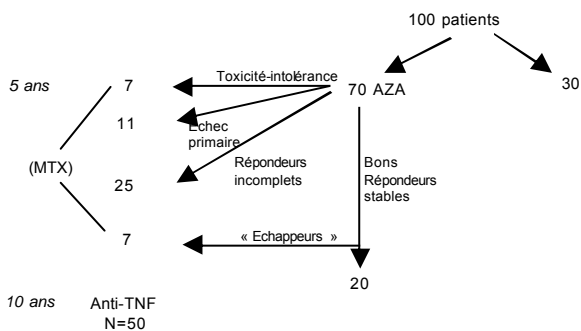
Candy S et al. Gut 1995; 37 : 674-8

Évolution de la maladie de Crohn après 3,5 ans d'efficacité de l'azathioprine

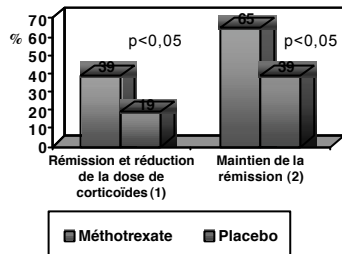


Lémann M et al. Gastroenterology 2005;128:1812-8

Du diagnostic de maladie de Crohn aux anti-TNF



Méthotrexate et maladie de Crohn active

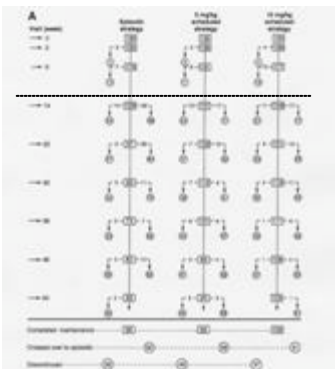


¹ Feagan BG et al., N Engl J Med 1995; 332: 292-7
² Feagan BG et al., N Engl J Med 2000; 342: 1627-32

Traitement de la maladie de Crohn chronique active
 Méthotrexate : le grand oublié ?

- Les handicaps du méthotrexate
 - Téatogène
 - Voie injectable le plus souvent nécessaire
 - Intolérance clinique non rare
 - Peur de prescrire des médecins
- Avantages de l'essai du méthotrexate (pendant au moins de 3 mois) avant de passer à l'infliximab
 - Quand cela est possible
 - Quand cela est accepté
 - Evaluation de la tolérance et de l'effet propre du produit

Infliximab et maladie de Crohn réfractaire
 ACCENT I

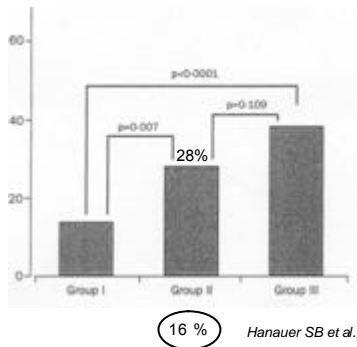


S0 : 5 mg/kg/j pour tous
 Puis tirage au sort:
 •Placebo S2,S6 puis/8S
 •5mg/kg/j S2,S6 puis/8S
 •10mg/kg/j S2,S6, puis/8S

Hanauer SB et al.,
 Lancet 2002; 359: 1541-9

Rutgeerts P et al.,
 Gastroenterology
 2004; 126 : 402-13.

Infliximab et maladie de Crohn réfractaire ACCENT I



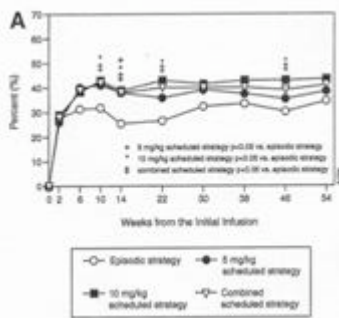
% Rémission stable sans corticoïdes à 1 an chez les 58% patients qui ont répondu à S2 après perfusion de 5 mk/kg

Groupe I : placebo/8 sem
Groupe II : 5 mg/kg/8sem
Groupe III : 10 mg/kg/8sem

16 %

Hanauer SB et al., Lancet 2002;359:1541-9

Infliximab et maladie de Crohn réfractaire ACCENT I, pourcentages de rémission



Rutgeerts P et al., Gastroenterology 2004 ;126 : 402-13

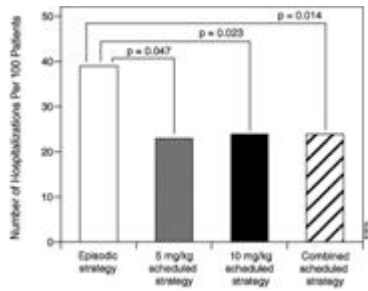
Maladie de Crohn Traitement au long cours par l'infliximab

- Perfusion régulière > à la demande en termes de ¹ :
 - Taux de rémission, qualité de vie
 - Épargne en corticoïdes
 - Cicatrisation muqueuse
 - Nombre de résections et d'hospitalisations
- Facteurs prédictifs de bonne réponse ²
 - Non-fumeurs
 - Absence de sténoses
 - Immunosuppresseurs associés
 - Taux sérique de CRP de départ élevé

¹ Rutgeerts P et al., Gastroenterology 2004 ;126 : 402-13

² Rutgeerts P et al., Gastroenterology 2004 ;126 :1593-610

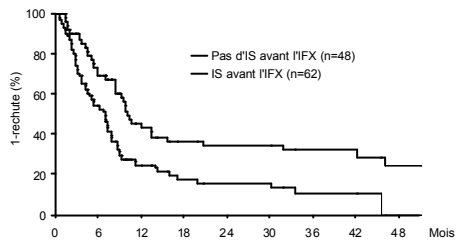
Traitement au long cours par l'infliximab
 Traitement à la demande vs. Perfusions itératives (Accent I)



Nombre d'hospitalisations/100 patients liées à la maladie de Crohn pendant les 54 semaines de l'étude

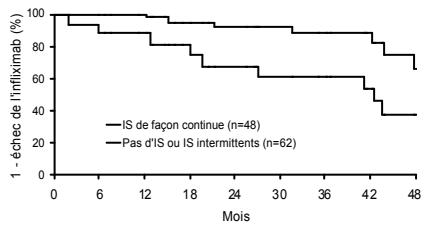
Rutgeerts P et al., Gastroenterology 2004;126:402-13

Probabilité de rechute après un traitement d'induction par infliximab
 Rôle d'un traitement antérieur par IS
 Population des répondeurs traités de façon épisodique (n=110)



Pacault V et al., JFPD 2006

Probabilité d'échec de l'infliximab avec abandon du traitement pour intolérance ou perte de réponse
 Rôle des immunosuppresseurs
 Population des répondeurs traités de façon épisodique (n=110)



Pacault V et al., JFPD 2006

Maladie de Crohn réfractaire
Traitement au long cours par l'infliximab
Reperfusion systématique ou à la demande ?

- **Infliximab après échec des immunosuppresseurs**
Les avantages des reperfusions systématiques l'emportent sur les inconvénients
- **Infliximab chez les patients naïfs de thiopurines**
La stratégie à la demande en association à un immunosuppresseur est raisonnable, au moins initialement

Maladie de Crohn
Traitement au long cours par l'infliximab
Les 3 étapes de la pratique clinique

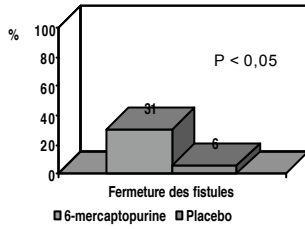
- **L'état de grâce**
Bien évaluer la réponse initiale
Cahier de symptômes de la 4ème semaine
Delta CRP
Evaluation endoscopique à 4 semaines
- **Les choses se gâtent**
Rapprochement des intervalles et/ou augmentation de la dose
Il faut compter sur les immuno-suppresseurs associés
- **Que faire après ?**

Maladie de Crohn fistulisante périnéale
Autorisations d'utilisation

- **USA**
Reducing the number of draining enterocutaneous and rectovaginal fistulas and maintaining fistula closure in patients with fistulizing Crohn's disease
- **Europe**
Traitement de la maladie de Crohn active fistulisée, chez les patients qui n'ont pas répondu malgré un traitement conventionnel approprié et bien conduit (comprenant antibiotiques, drainage et thérapie immunosuppressive).

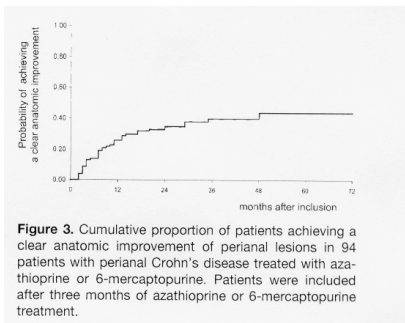


Traitement médical des fistules ano-périnéales de maladie de Crohn avant l'infliximab
Analogues des purines



Present D et al., N Engl J Med 1980;32:981-7
Cross-over 2 x 1 an - « Most of the 40 fistulas were peri-rectal »

Traitement médical des LAP de MC avant l'infliximab
Analogues des purines



Lecomte T et al., Dis Colon Rectum 2003;46:1469-75

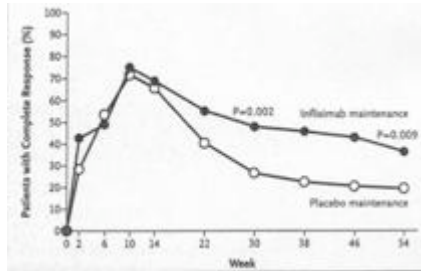
Infliximab et fistules ano-périnéales

Present D et al., N Engl J Med 1999; 340: 1398
94 pts:

- 9 fistules «abdominales»
- 85 fistules ano-périnéales

- Perfusion d'infliximab (5mg/kg) à S0, S2 et S6
- 62 % réponse (fermeture de plus de 50% des fistules)
- 55 % fermeture de toutes les fistules

Infliximab au long cours et fistules ano-périnéales
Accent II



Acquisition et maintien d'une réponse complète chez 195 patients ayant eu une réponse initiale (fermeture de plus de 50% des fistules) avant S14

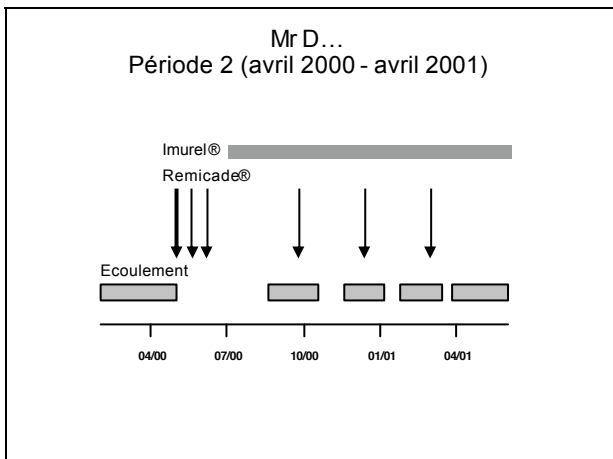
Sands BE et al, N Engl J Med 2004;350:876-85

Fistules ano-périnéales et maladie de Crohn
Stratégie thérapeutique

1. Antibiotiques – Drainage – Sétons
2. Fermer les fistules ET éteindre la maladie d'amont
3. Tentative de cure définitive des fistules


Mr D...
Période 1 (1996-1998)

- 07/96 Abcès de la fosse ischio-anale droite
orifice interne non retrouvé - drainage
- 02/97 Tentative d'appareillage de la fistule: échec
Mise à plat des 7 cm distaux - Proctite sévère
- 11/97 Cellulite sus-pubienne - incision- drainage
Abcès de la fosse ischio-anale gauche
- 12/97 Fistulotomie d'une fistule intra-sphinctérienne
- 03/98 Exploration de la fistule sus-pubienne
Mise à plat sur 5 cm - échec de l'exploration
- 06/98 Collection de la racine de la bourse droite
Mise à plat du trajet scroto-pubien
- 09/98 Abcès de la fosse ischio-anale droite
Orifice interne non retrouvé




Mr D..., Période 3 (Avril 2001 – Avril 2005)

- Nouvelle stratégie (09/01)
 - Colite éteinte
 - Orifice interne du bas rectum juste au dessus du sphincter
 - Transformation de la fistule sus-pubienne en fistule rectopérinéale antérieure – sétou



- Nouvelle série de 3 perfusions (S2,S2,S6) début 2003 avec retrait du sétou entre la première et la deuxième perfusion
- Patient en rémission complète stable à ce jour



Infliximab au long cours
Quels risques ?

- Réactions pendant la perfusion et retardées
Moins de 5 % la première année
- Infections (500 pts ayant reçu en médiane 3 perfusions¹)
 - 10 % pts avec infections attribuables à l'infliximab
 - 3 % pts avec infections attribuables à l'infliximab sévères
 - 0,8 % pts avec infections attribuables à l'infliximab mortelles
- Accidents rares
 - Lupus transitoires
 - Leuco-encéphalopathies pas toujours régressives
 - Décompensations cardiaques
- Cancers ?

¹ Colombel JF et al., Gastroenterology 2004;126:19-31

**Infliximab au long cours
Quels malades ?**

- **Maladie de Crohn chronique active**
Echec et/ou intolérance avérés :
Des thiopurines
(A chaque fois que possible du méthotrexate)
- **Fistules périnéales**
Multiples et/ou complexes
Drainées
Echec et/ou insuffisance des antibiotiques et des thiopurines

**Infliximab au long cours
Quels résultats attendre ?**

- **Maladie de Crohn intestinale chronique active**
Environ 40 % des malades connaîtront un relatif état de grâce pendant plus d'un an
Mais souvent au prix d'adaptations de traitement
- **Fistules périnéales**
L'infliximab en aigu est un atout nouveau et majeur du traitement
Il n'est pas garant à lui seul au long cours d'une guérison définitive des fistules
