

EPU de gastroentérologie de l'Hôpital Cochin

Rechute post-opératoire dans la maladie de Crohn

Jean-Marc Gornet

Service de gastroentérologie et d'oncologie digestive

Hôpital Saint-Louis



Conflits d'intérêt

- Abbvie
- Amgen
- Celltrion
- Fresenius Kabi
- Gilead
- Janssen Cilag
- MSD
- Mylan
- Novartis
- Sanofi
- Takeda



Rechute post-opératoire : une fatalité ?

Surveillance après chirurgie : quelles modalités ?

Y'a t-il des sous-groupes à risque de rechute post-opératoire ?

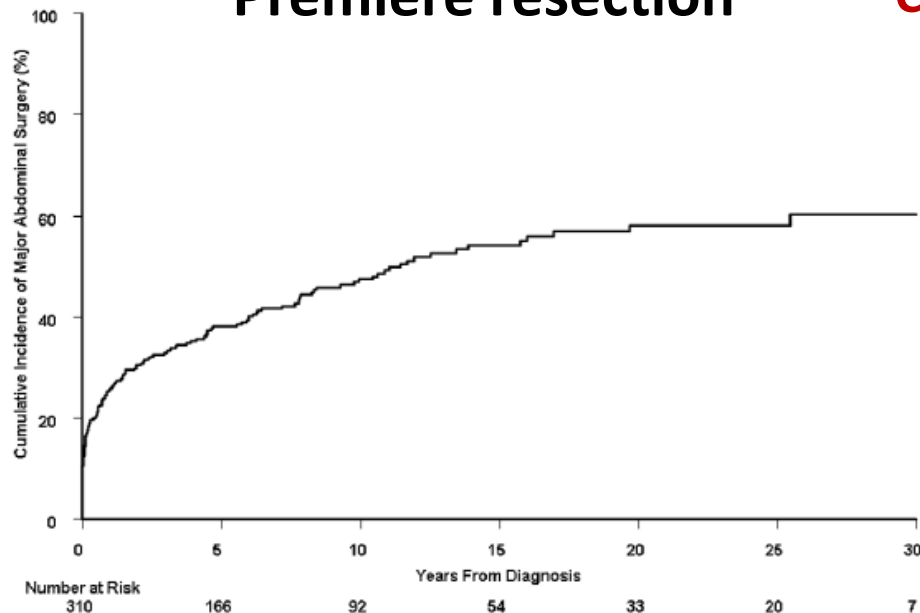
Prévention de la rechute post-opératoire : quel traitement ?

La chirurgie : un recours massif dans les séries historiques

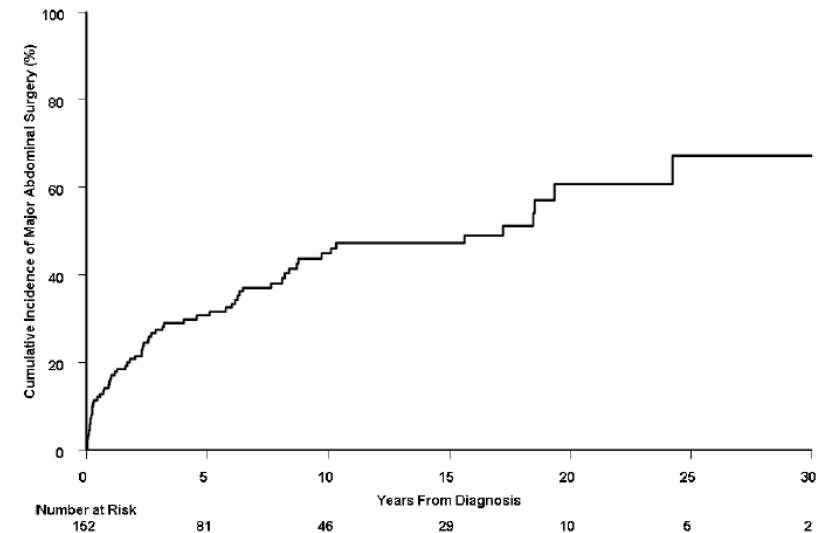
Première résection

Comté d'Olmsted (1970-2004)

Re-résection

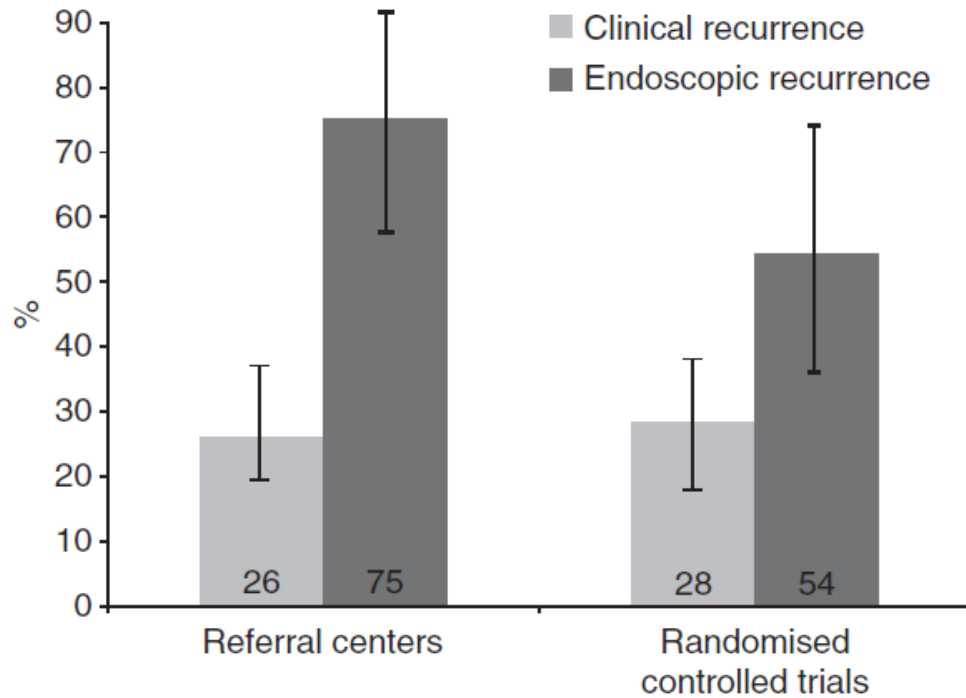


Incidence cumulée à 5, 10 et 20 ans
38%, 48% et 58%

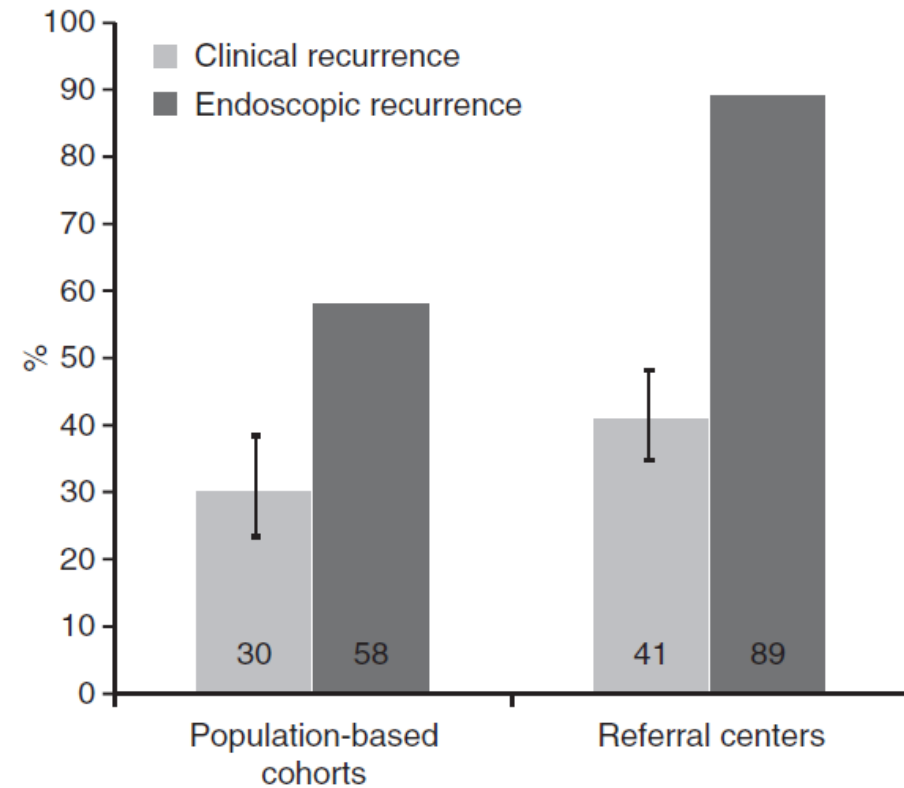


Incidence cumulée à 5, 10 et 20 ans
31%, 45% et 61%

Evolution de la maladie de Crohn après résection intestinale



**Récidive clinique et endoscopique
à 1 an**



**Récidive clinique et endoscopique
à 5 ans**

Résection intestinale pour maladie de Crohn : Etat des lieux en France

Facteurs de risque selon la littérature

Sur-risque de chirurgie

Tabagisme actif

Phénotype sténosant et perforant

Usage précoce des corticoïdes

Localisation iléale

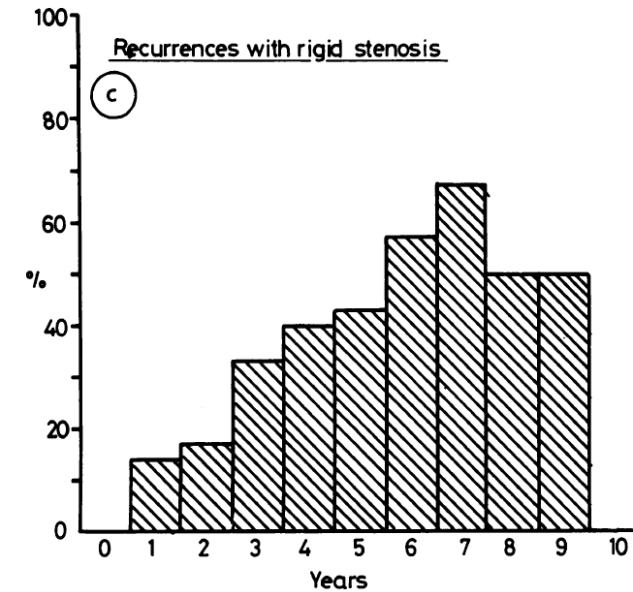
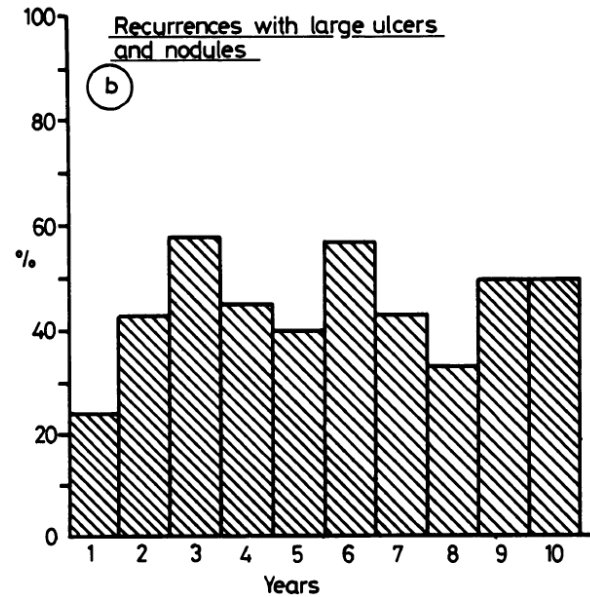
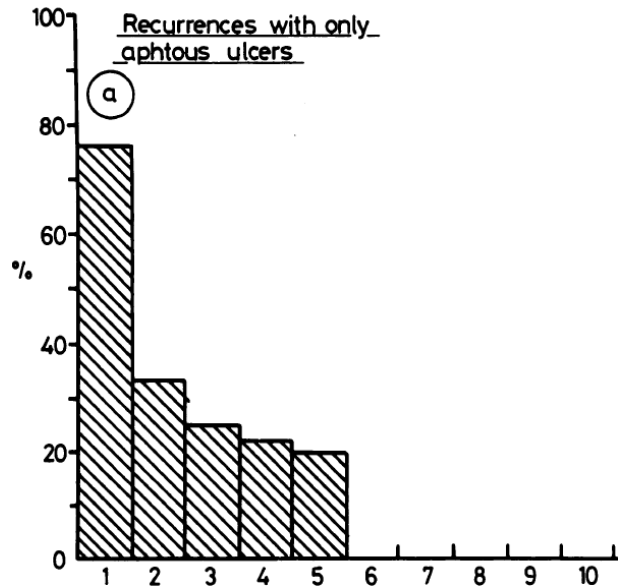
Localisation jéjunale

Jeune âge au diagnostic

Expérience du GETAID 2014-2022 (23 centres)

Characteristic	Overall, N = 1,201
Surgical indication	
Stricture	618 (52%)
Cancer/dysplasia	21 (1.8%)
Intestinal fistula or abscess	449 (38%)
Inflammatory form resistant to therapy	97 (8.1%)
Resection type	
Colo-proctectomy	20 (1.7%)
Ileocecal resection	858 (72%)
Partial colectomy	60 (5.0%)
Proctectomy	7 (0.6%)
SB Segmental resection	144 (12%)
Subtotal colectomy	74 (6.2%)
Intra-abdominal abscess	264 (23%)
Type of surgery	
Laparoscopy	607 (52%)
Conversion to laparotomy	110 (9.4%)
Laparotomy	456 (39%)
Initial stoma	382 (32%)
Programmed vs. urgent	
Programmed surgery	945 (79%)
Urgent surgery	247 (21%)

Histoire naturelle de la maladie de Crohn après résection iléo-colique



Coloscopie à 1 an :

Lésions endoscopiques : 72%

Anastomose et iléon néo-terminal : 88%

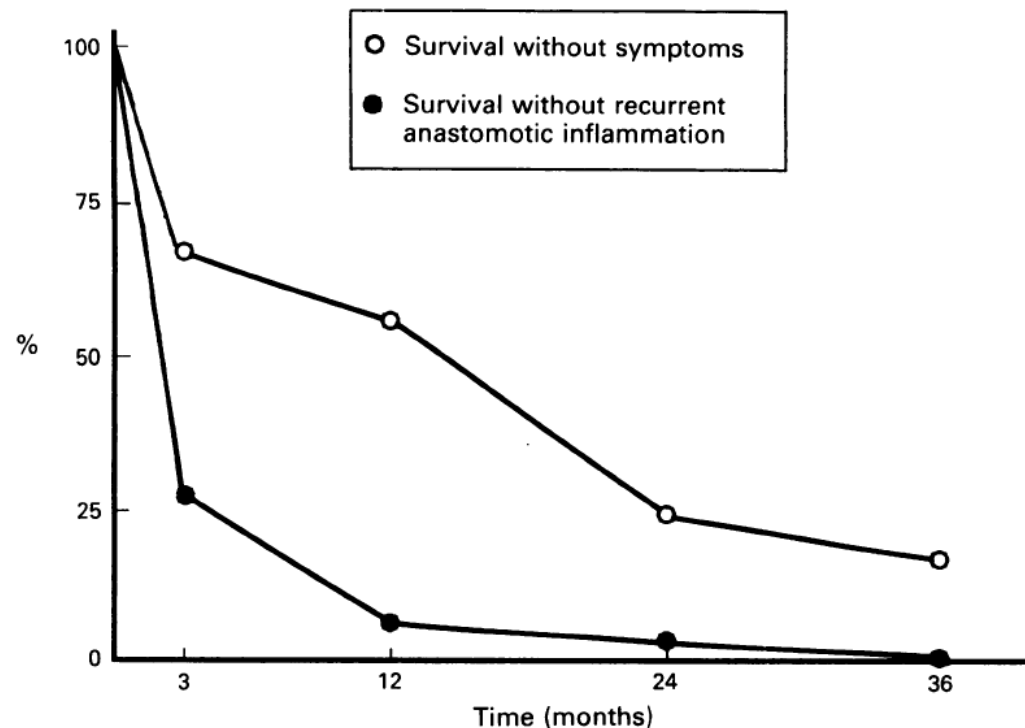
Lésions endoscopiques sans symptômes : 42%

TABLE II—ENDOSCOPIC AND HISTOLOGICAL DATA

Patient	During exclusion		After reanastomosis		
	Ileocolonoscopy	Histology	Ileocolonoscopy score*	Extent of disease (cm)	Histology
1	Normal	No visible lesions	i ₄	20	Severe inflammation
2	Normal	No visible lesions	i _{3-i₄}	25	Severe inflammation; microgranulomas
3	Normal	No visible lesions	i ₂	5	Severe inflammation; microgranulomas
4	Normal	No visible lesions	i ₂	10	Severe inflammation
5	Normal	No visible lesions	i ₃	30	Severe inflammation

La rechute ne survient que s'il existe un flux fécal

La rechute endoscopique est précoce et survient chez la plupart des patients



Survival without endoscopic anastomotic inflammation and symptomatic relapse in 42 patients with Crohn's disease followed up after ileocolic resection. The figure shows that anastomotic inflammation develops rapidly, is seen in all patients after three years, and precedes symptomatic relapse.

Classification de Rutgeerts modifiée

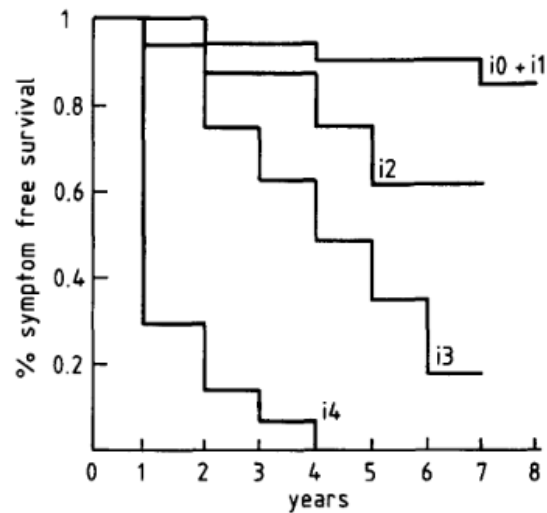


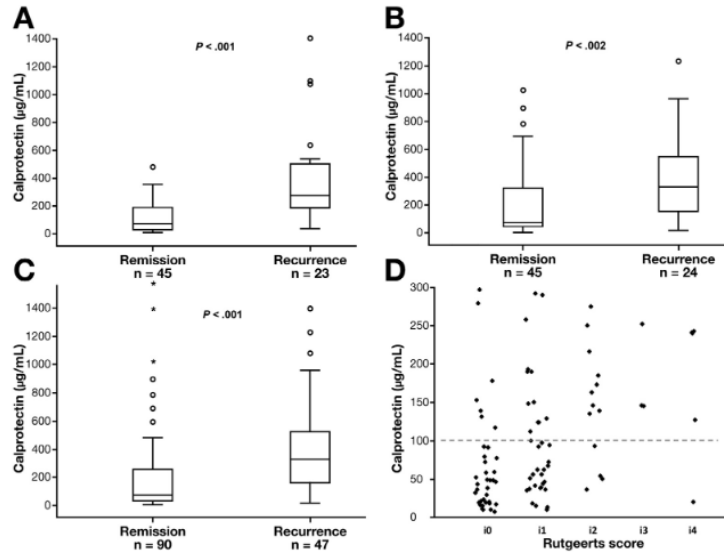
Table 3. Influence of Endoscopic Score on Symptomatic Recurrence: Statistical Analysis

Endoscopic scores	Test of equality over strata			
	Wilcoxon χ^2	P	Log rank χ^2	P
i,0 and i,1 vs. i,2	3.62	0.057	4.15	0.042
i,0 and i,1 vs. i,3	16.12	0.0001	20.28	0.0001
i,0 and i,1 vs. i,4	43.64	0.0001	50.82	0.0001
i,2 vs. i,3	1.36	0.24	2.40	0.12
i,2 vs. i,4	18.28	0.0001	23.13	0.0001
i,3 vs. i,4	18.27	0.0001	18.42	0.0001

Facteurs prédictifs de rechute
Score endoscopique
Indication de la chirurgie (fistule, abcès)
> 1 résection intestinale
Maladie active (poussées fréquentes ou chronique continue)

I(x)	Iléon néo-terminal
I0	Pas de lésion
I1	Moins de 5 lésions aphtoïdes
I2 a : anastomose b : iléon	> 5 lésions aphtoïdes avec muqueuse intercalaire normale ou ulcérations plus larges
I3	Iléite aphtoïde diffuse avec muqueuse intercalaire inflammatoire
I4	Iléite diffuse avec ulcérations larges ou sténose

Vers une autre approche que la coloscopie pour prédire la rechute clinique ?



Calprotectine fécale (Baseline 1402)	Absence de récurrence (Rutgeerts i0,i1)	Récurrence (Rutgeerts ≥ i2)	P
CF à M6	72	275	< 0,001
CF à M18	75	331	< 0,002
CF M6 + M18	75	330	<0,001

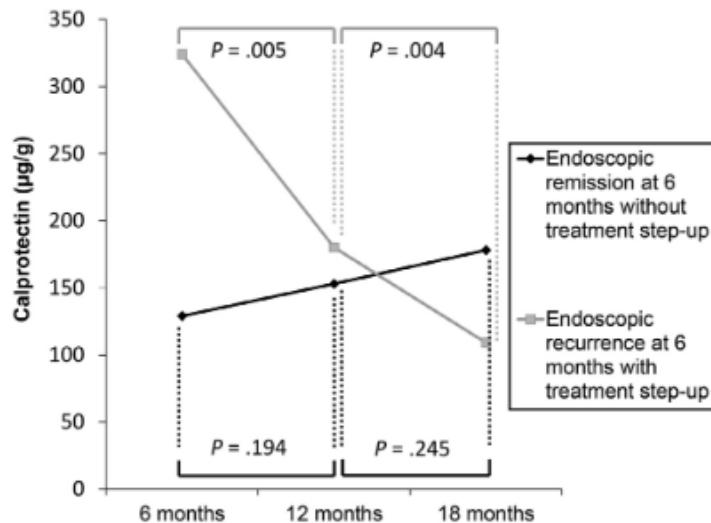
Cut de calprotectine > 100

Sensibilité 0,89, Spécificité 0,47

Valeur prédictive positive 53%, Valeur prédictive négative 91%

La CF est utile pour le monitoring de la stratégie thérapeutique

Pas de corrélation entre la récurrence endoscopique, le CDAI et la CRP

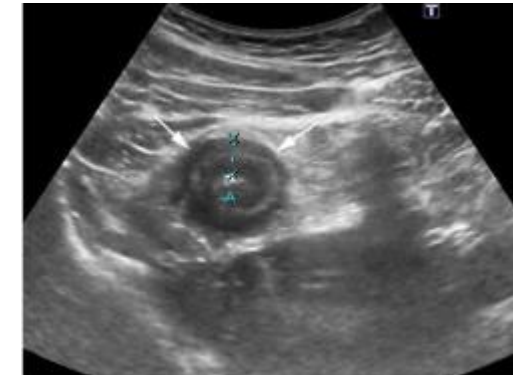
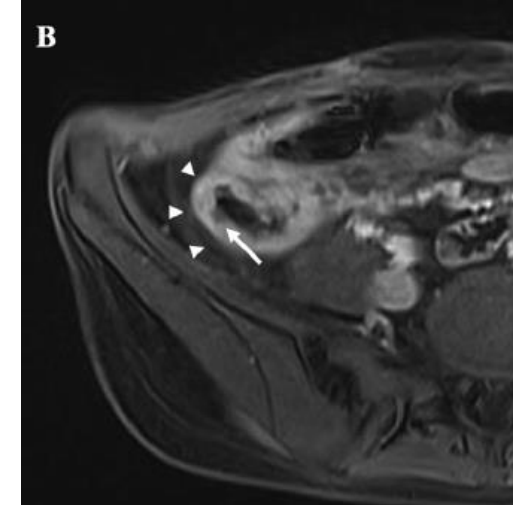
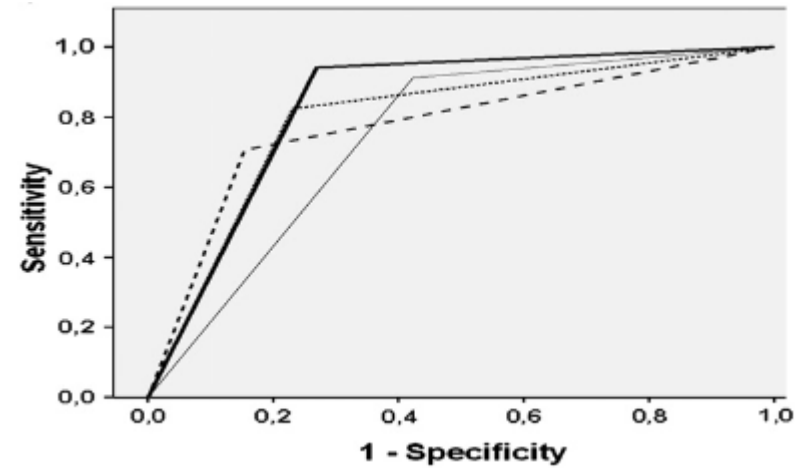
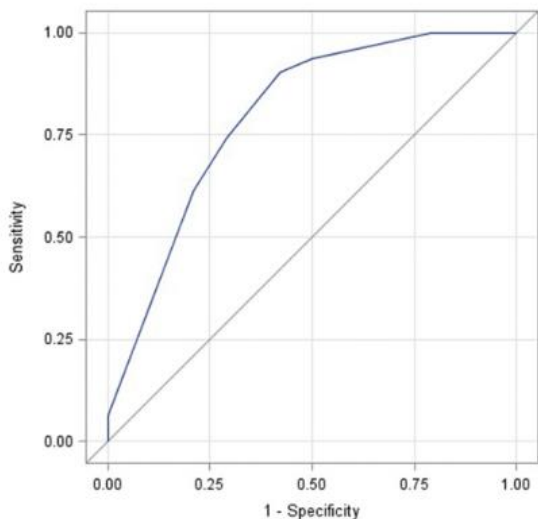


L'imagerie : un apport qui reste à démontrer

Parietal thickness
of the neoterminal
ileum > 3 mm and/or
Doppler positive

Sensitivity 89.8% (78.2–95.6)
(95% CI)
Specificity 81.8% (52.3–94.9)
(95% CI)
PPV (95% CI) 95.7% (85.5–98.8)
NPV (95% CI) 64.3% (38.8–83.7)

The MONITOR index	
Wall thickening	
Absent	0
Present	1
Contrast enhancement	
Absent	0
Present	1
T2-signal increase	
Absent	0
Present	1
Diffusion-weighted signal increase	
Absent	0
Present	1
Edema	
Absent	0
Present	1
Ulcers	
Absent	0
Present	2.5
Length of diseased segment	
<20 mm	0
≥20 mm	1



**Pas d'étude prospective validant la prédiction
de la rechute post-opératoire**

Les « fondamentaux » après résection intestinale

- La rechute endoscopique est quasi-constante
 - La rechute endoscopique précède la rechute clinique
 - Les lésions endoscopiques s'aggravent avec le temps
-
- ❑ **Une coloscopie post-opératoire précoce est fondamentale pour adapter le traitement**
 - ❑ **Un score de Rutgeerts \geq i2 justifie d'un traitement préventif**
 - ❑ **Un paramètre objectif autre que la coloscopie (calprotectine, imagerie) est utile en cas de :**
 - ✓ suspicion de récurrence clinique
 - ✓ lésions endoscopiques justifiant de l'introduction ou de l'optimisation d'un traitement

Quels sont les patients à risque de rechute post-opératoire ?

Des données nombreuses
et souvent discordantes.....

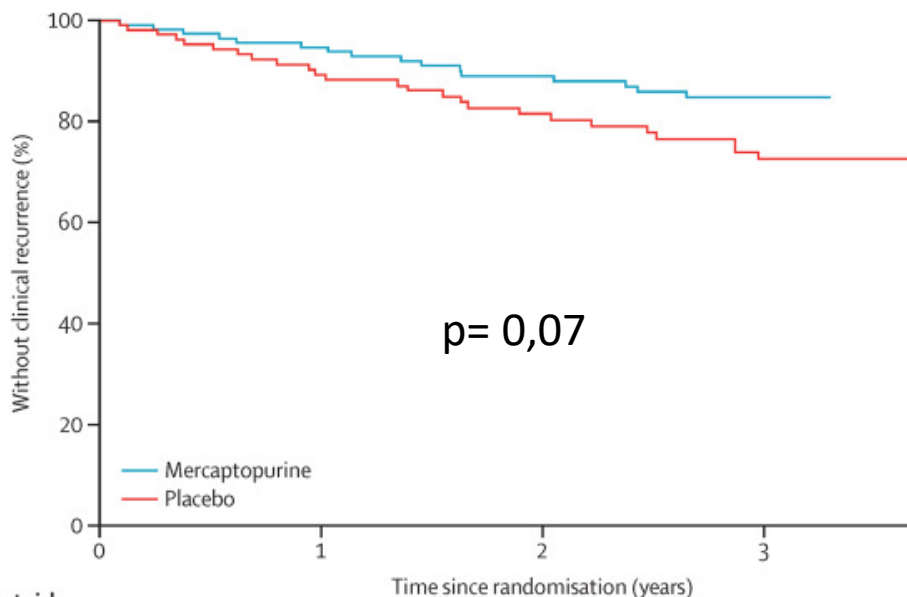
Sur-risque de rechute post-opératoire
Tabagisme actif
Antécédent de résection intestinale
Absence de traitement prophylactique (incertain)
Anti-TNF en pré-opératoire (incertain)
Phénotype perforant (données discordantes)
Type d'anastomose (discuté)
Collection péri-anastomotique post-opératoire (discuté)
Atteinte ano-périnéale (discuté)
Plexite mésentérique (définition variable)
Granulomes sur la pièce (discuté)
Envahissement trans-mural de la berge d'exérèse (préliminaire)

Facteurs de risque (lesquels ? Combien ?) = traitement post-opératoire immédiat

Les thiopurines en monothérapie : un bénéfice incertain

Les thiopurines ne diminuent pas le risque de récurrence clinique sauf chez les fumeurs

La rémission endoscopique n'est pas plus fréquente si les thiopurines sont prescrites de façon préventive ou à la rechute endoscopique



Number at risk		0	1	2	3
Mercaptopurine	128	103	90	68	
Placebo	112	87	67	46	

	Intention-to-treat analysis		
	SYS-AZA (n=32)	ED-AZA (n=31)	p-value
i0 at week102	7 (22)	9 (29)	0.514
i0/i1 at week102	16 (50)	13 (42)	0.521
i0/i1/i2 at week102	18 (56)	17 (55)	0.910
CDAI<150 at week102	20 (62)	17 (55)	0.537
CDAI<150 till week102	16 (50)	13 (42)	0.521

Present smoker

Yes	29	3 (10%)	26	12 (46%)	0.13 (0.04-0.46)
No	99	13 (13%)	86	14 (16%)	0.90 (0.42-1.94)

0.018

Thiopurines > placebo sur les méta-analyses

Un traitement post-opératoire préventif par Infliximab diminue le taux de récurrence endoscopique mais pas de récurrence clinique

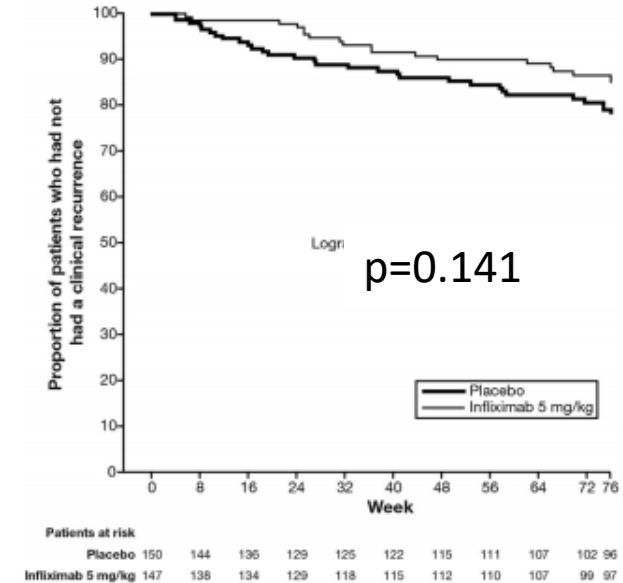
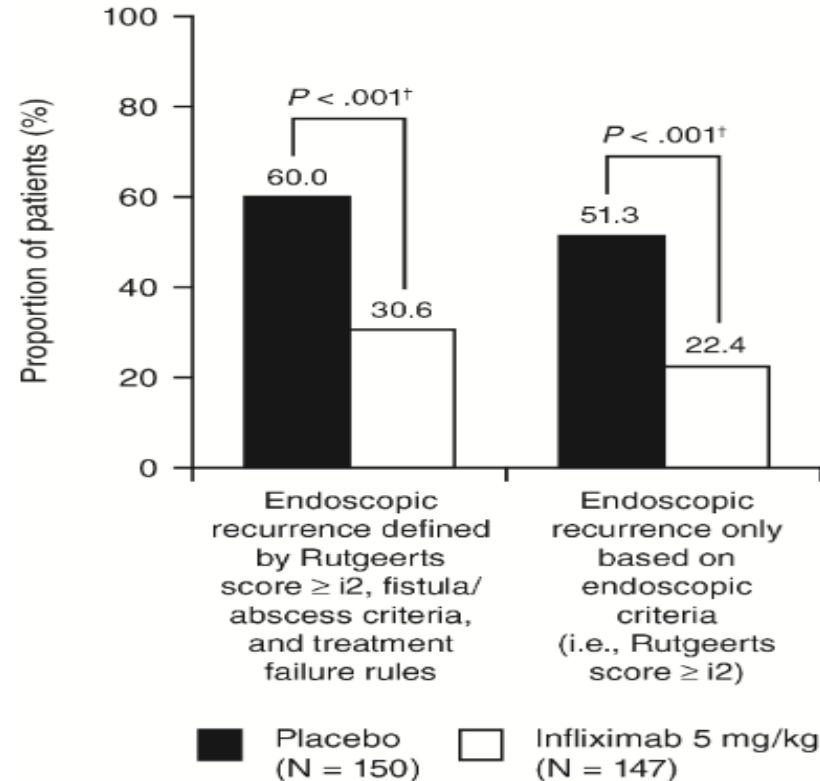
Etude PREVENT

N = 297

IFX ≤ 45 jours

Au moins un facteur de risque

Coloscopie à 18 mois



Score composite
 CDAI (> 200 ou ↗70 points)
 Récidive endoscopique ≥ i2

Anti-TNF vs thiopurines

Analyse de sous-groupe de l'étude POCER

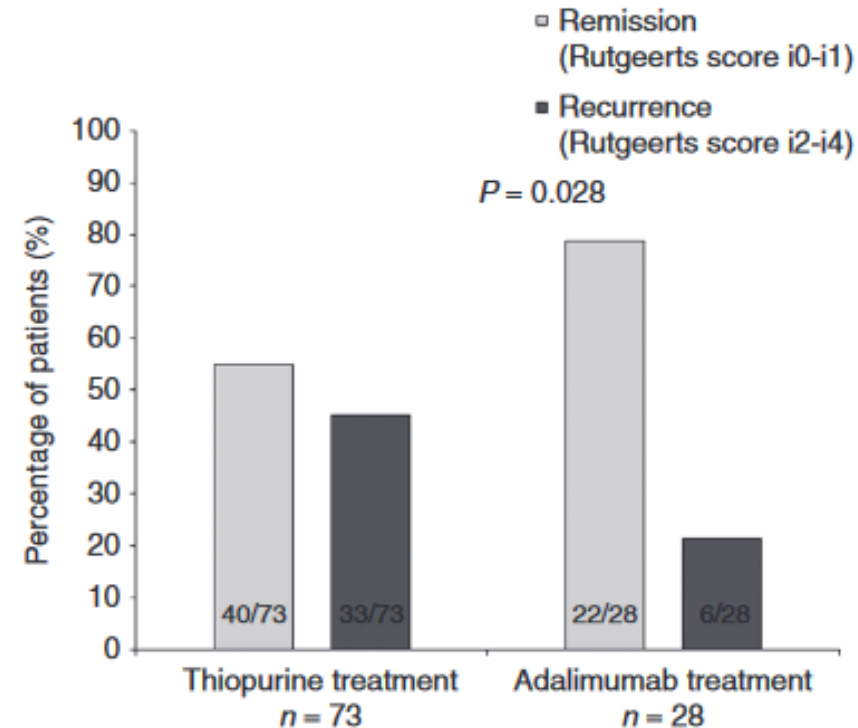
Au moins un facteur de risque :

- tabagisme actif
- Crohn perforant
- Antécédent de résection

Métronidazole 3 mois + AZA/6 MP

ou

Métronidazole 3 mois + Adalimumab
(intolérant aux thiopurines)



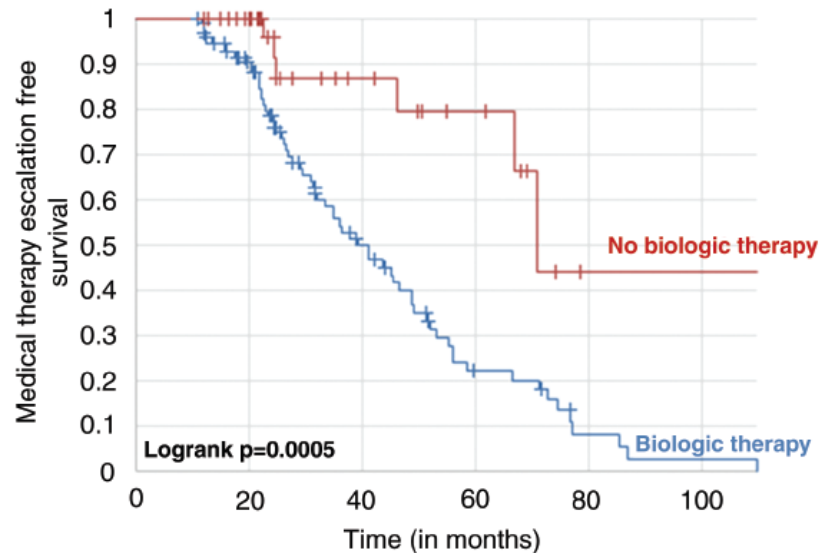
Coloscopie à 6 mois

Un biologique en post-opératoire précoce : un bénéfice probable ...

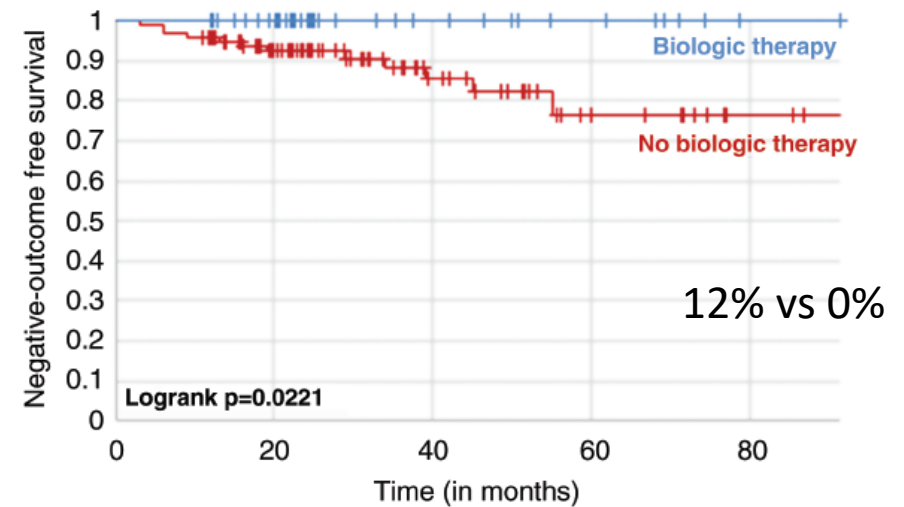
Etude rétrospective italienne

Exposition ou pas à un biologique en post-opératoire immédiat (anti-TNF 86%)

Rechute endoscopique \geq i2 (coloscopie M6—M12) : 80,8% vs 45,2% ($p < 0,0002$)



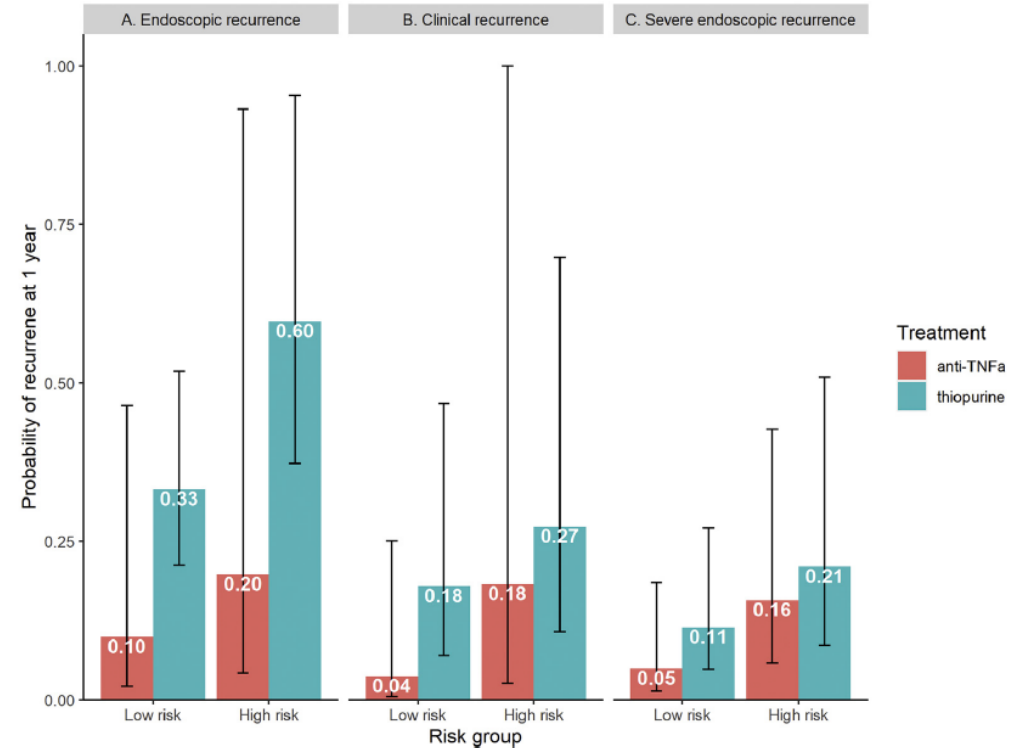
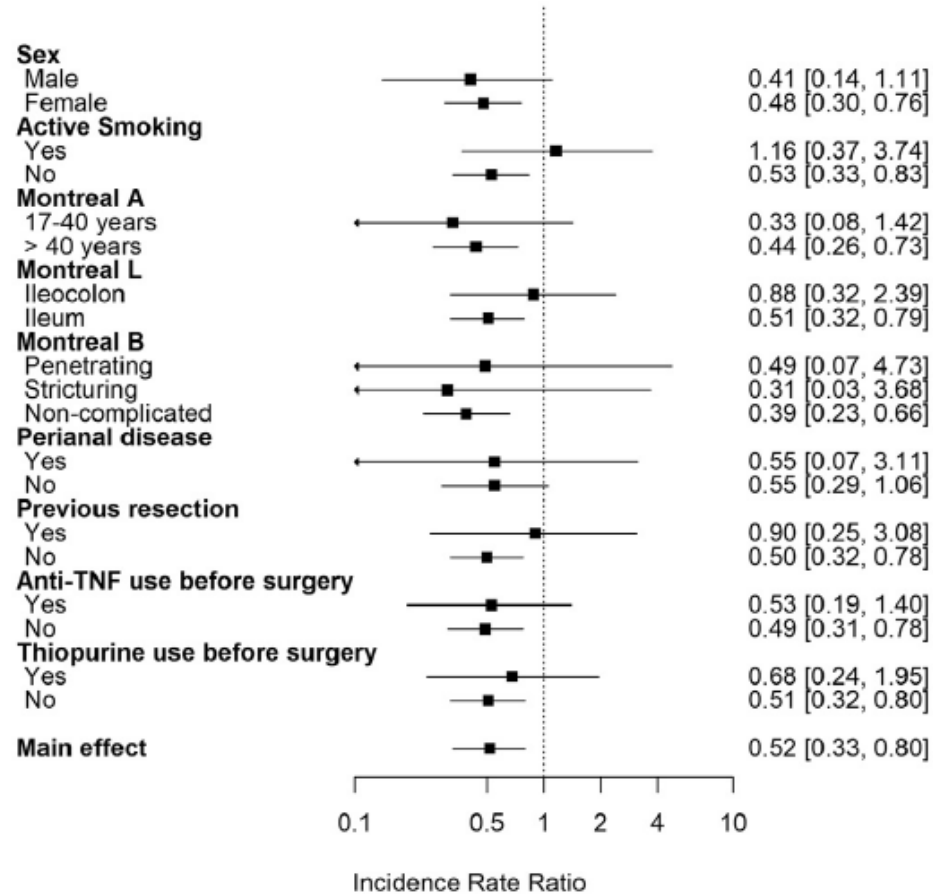
Risque d'optimisation du traitement médical



Risque d'hospitalisation ou de re-chirurgie

Une méta-analyse suggère une supériorité des anti-TNF vs thiopurines en prévention de la rechute clinique et endoscopique

A Subgroup effects - Endoscopic recurrence

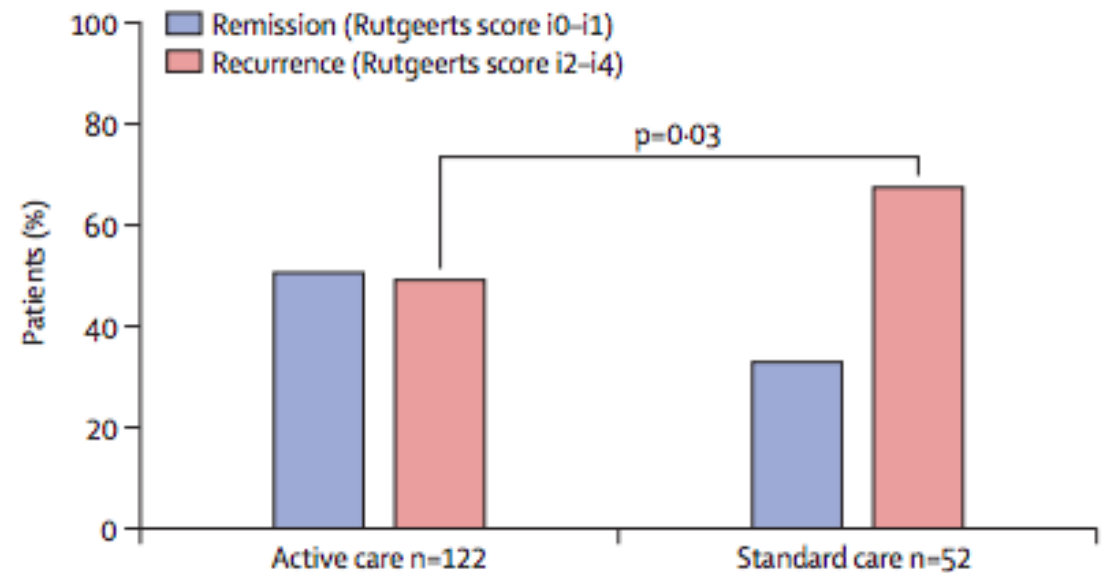
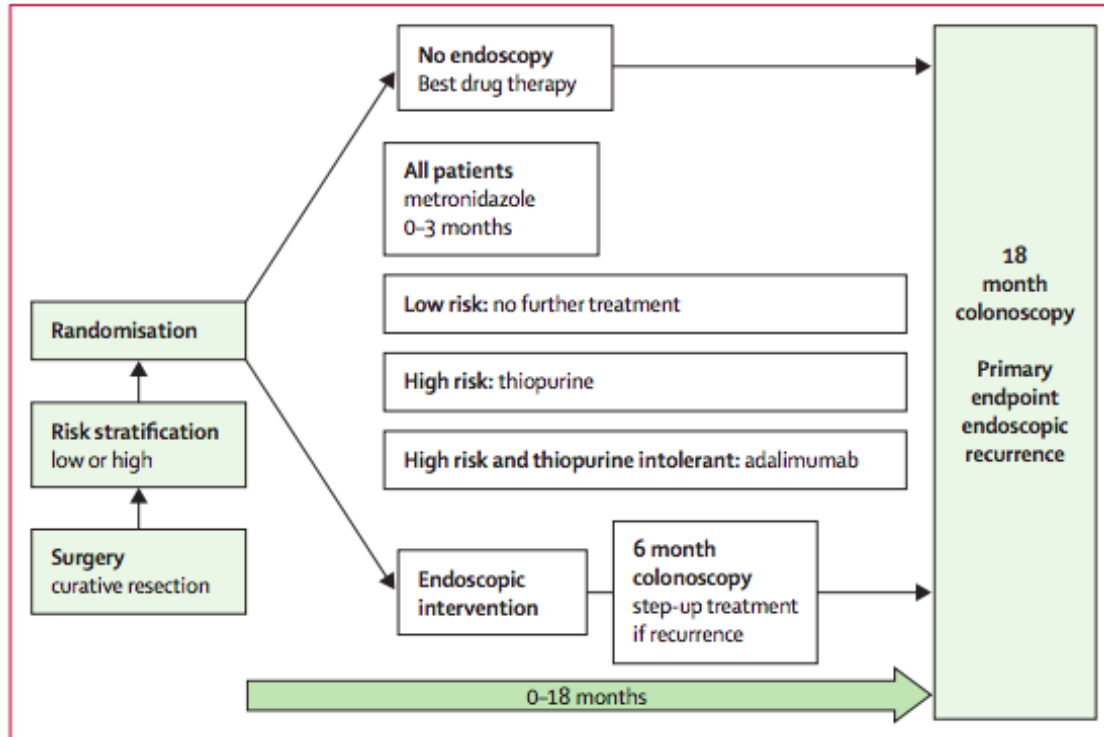


Anti-TNFα is superior to thiopurine prophylaxis:

- Endoscopic recurrence
RR 0.52 (95%CI 0.33-0.80)
- Clinical recurrence
RR 0.50 (95%CI 0.26-0.96)
- Severe endoscopic recurrence
RR 0.41 (95%CI 0.21-0.79)

Les facteurs de risque : antécédent de chirurgie, exposition aux anti-TNF

Un traitement adapté selon la coloscopie précoce réduit le risque de récurrence endoscopique

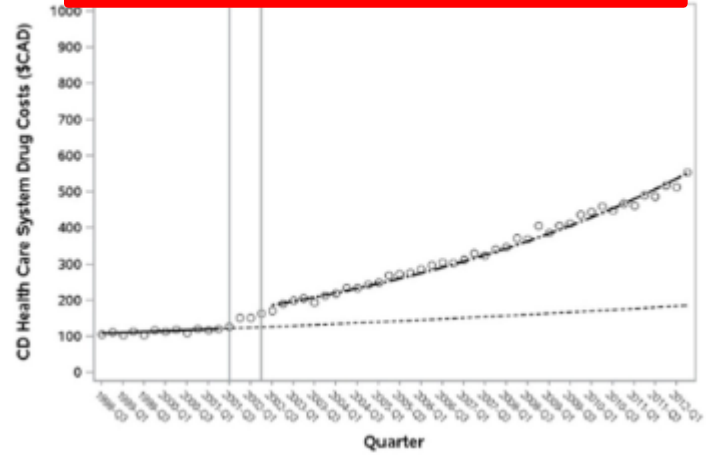


Haut risque :

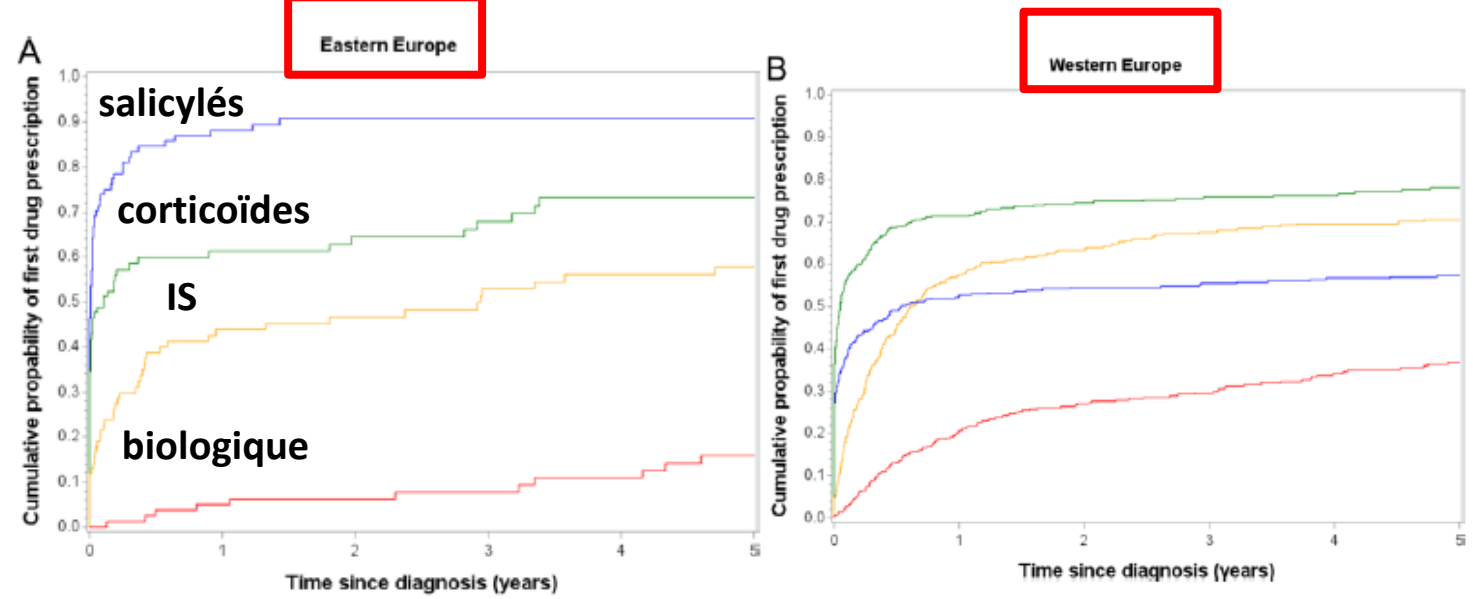
- tabagisme actif
- Crohn perforant
- Antécédent de résection

Malgré la prescription croissante d'immunosuppresseurs et de biologiques la probabilité de chirurgie est inchangé

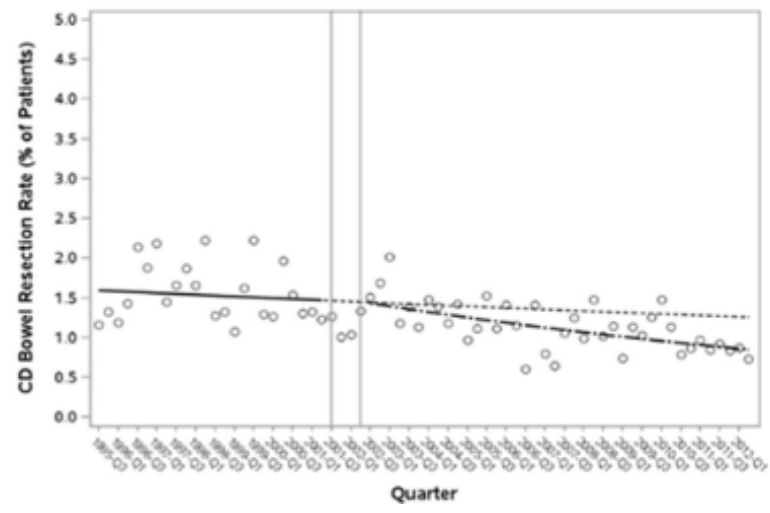
A. Canada, évolution sur 10 ans



Europe, évolution sur 5 ans

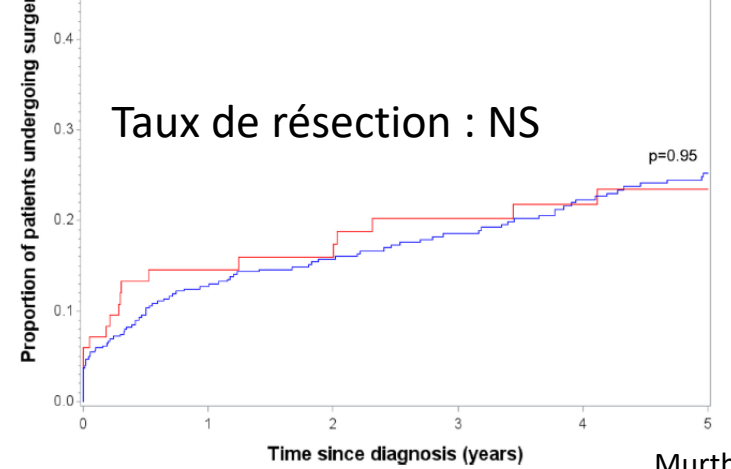


Volume de prescription d'anti-TNF

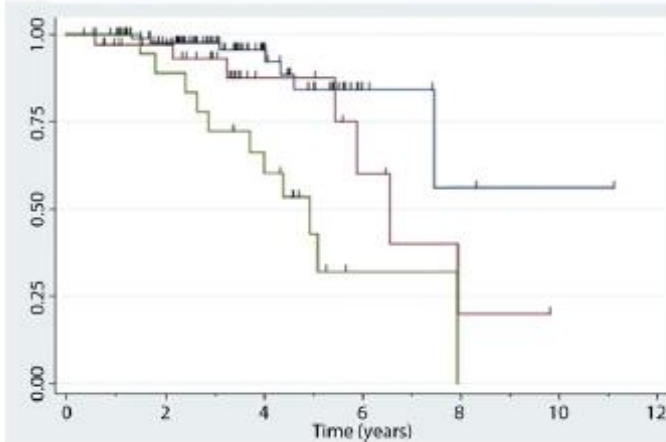


Probabilité de résection intestinale

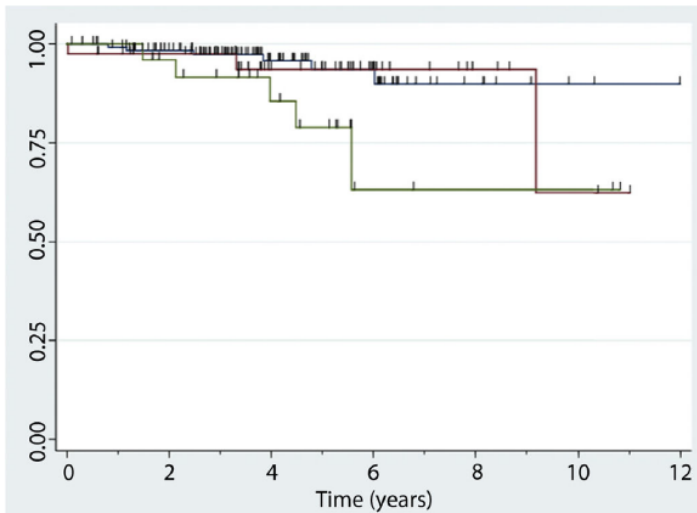
A. Taux de résection : NS



Les limites du score de Rutgeerts



Évolution vers des lésions i3-i4



Probabilité de re-chirurgie

**Une récurrence confinée à l'anastomose :
un pronostic moins péjoratif qu'une récurrence iléale**

Coloscopie ≤ 12 mois	Lésions i3,i4 au cours du suivi
i0, i1	7,4%
i2a	20,6%
i2b	55%

Coloscopie ≤ 12 mois	HR	P
I2b vs i0,i1	6,22	0,0008
I2a vs i0,i1	2,3	NS
I2b vs i2	2,7	P =0,04

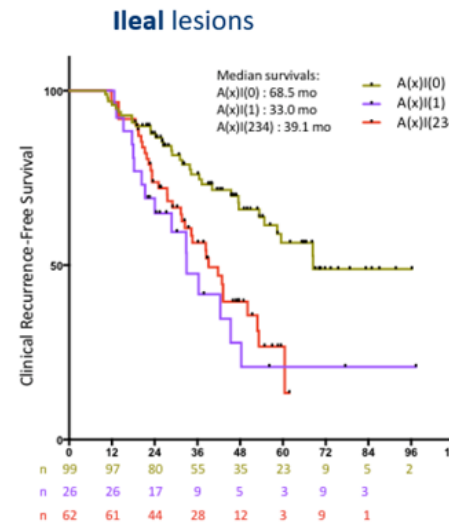
**Une concordance inter-observateur imparfaite
notamment pour distinguer ≤ i2 et ≥ i2
> 10% en cas de relecture par des endoscopistes experts**

Vers une nouvelle classification endoscopique ?

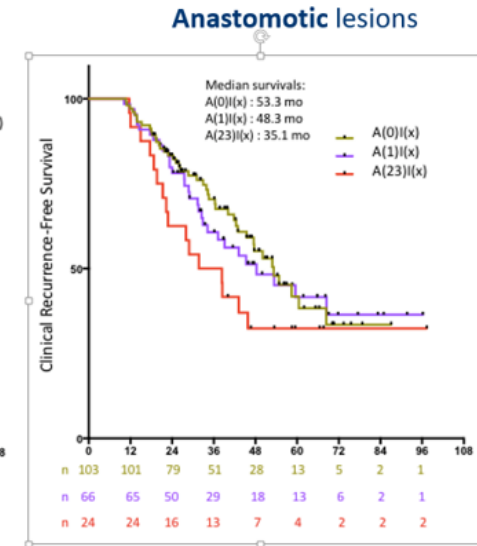
La classification REMIND

A(x)	Anastomosis: (<1cm in length after the anastomosis)
A0	No <u>lesion</u>
A1	Less than <u>semi-circumferential ulcerations</u>
A2	More than <u>semi-circumferential ulcerations</u>
A3	Anastomotic <u>stenosis</u>

➔ **A(x);I(x)**



I(0) vs I(1) : **p=0.0008**
 I(0) vs I(2,3,4) : **p=0.0003**
 I(1) vs I(2,3,4) : p=0.43



A(0) vs A(1) : p=0.69
 A(0) vs A(2,3) : p=0.09
 A(1) vs A(2,3) : p=0.19

anti-TNF ou immunosuppresseurs en cas de récurrence endoscopique précoce ?

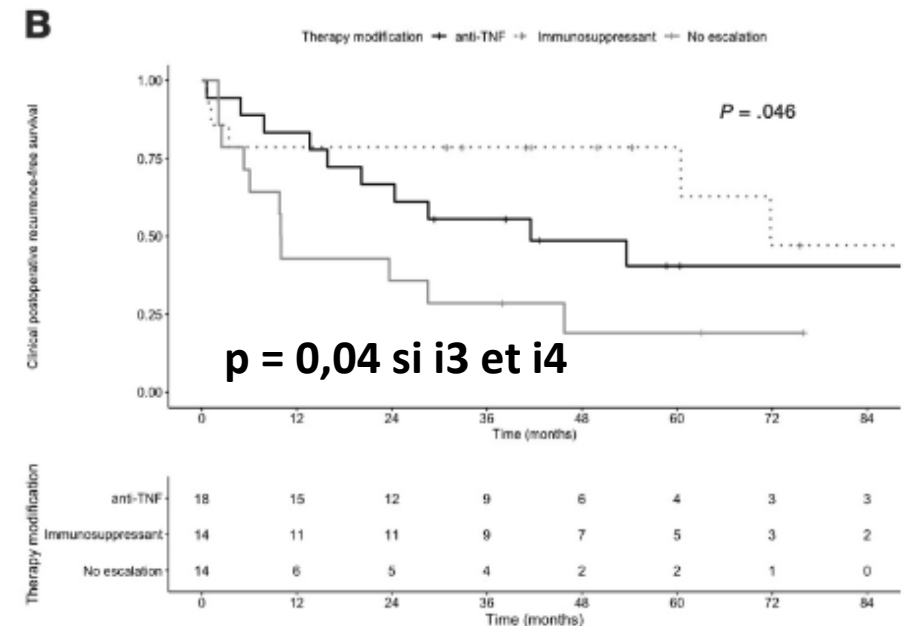
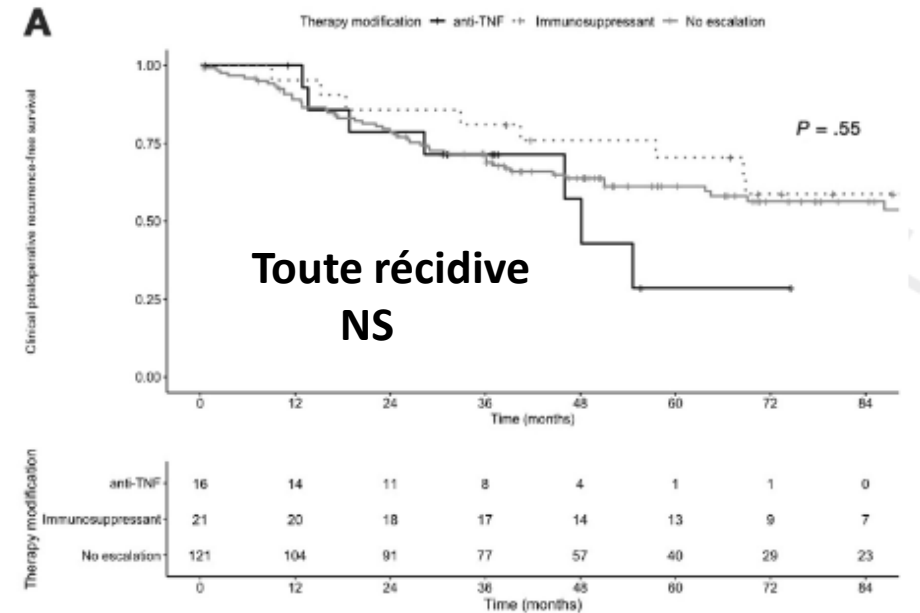
Etude rétrospective

**Anti-TNF ou thiopurines ou surveillance
Selon la récurrence endoscopique à M12**

Récidive (au moins 1 critère)

- Rechute clinique (au moins 1 paramètre objectif)
- Dilatation endoscopique
- Re-chirurgie

**Le bénéfice de l'optimisation du traitement médical
est significatif uniquement en cas de récurrence sévère**



Traitement préventif précoce par Vedolizumab : l'essai REPREVIO

Essai randomisé en double aveugle vedolizumab vs placebo
Critères d'inclusion : naïfs de Vedolizumab, au moins un facteur de risque

- Tabagisme actif > 10 cig/j
- Antécédent de résection intestinale
- Crohn fistulisant
- Traitement antérieur par anti-TNF

N = 80

s0

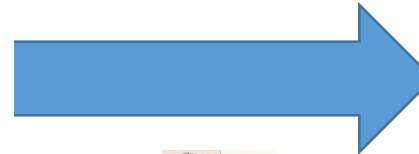
s8

s16

s24

s26-28

Randomisation 1/1



Résection iléo-colique

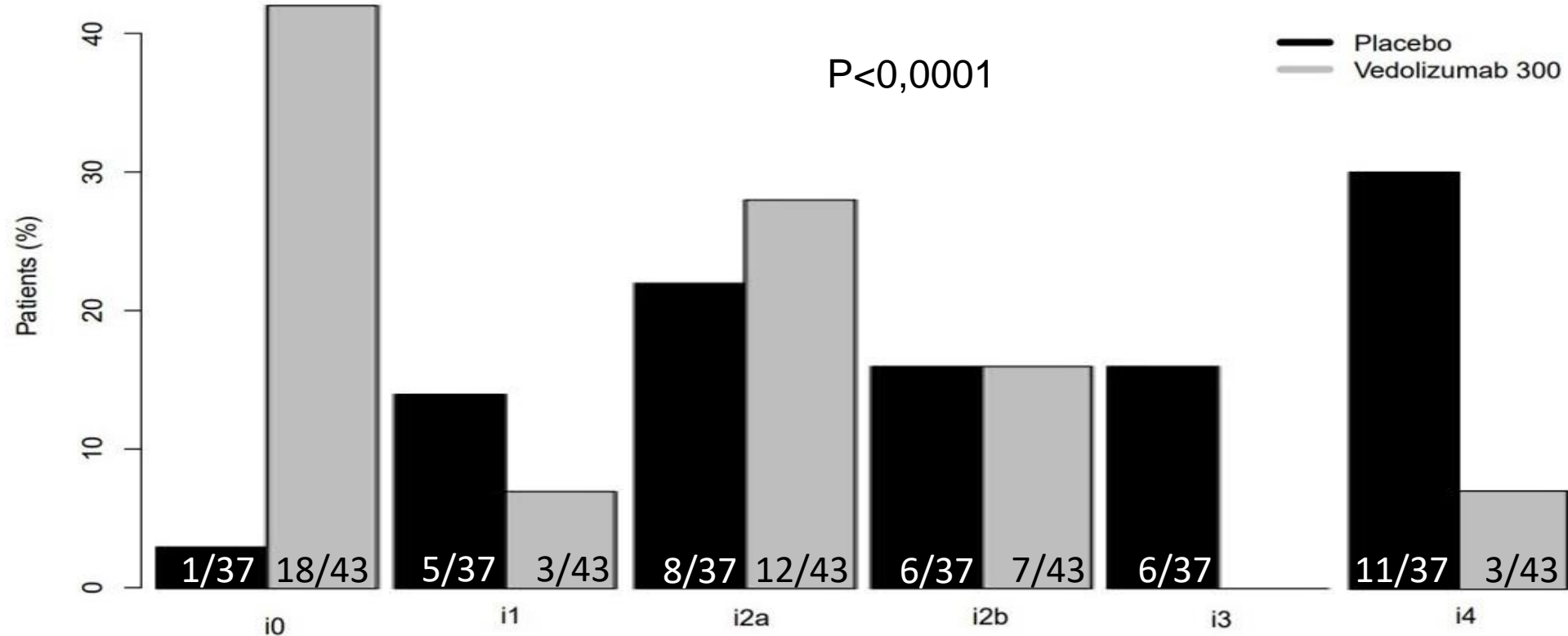
rétablissement de continuité dans les 4 semaines
résection macroscopique de l'ensemble des lésions



Coloscopie

(score de Rutgeerts avec
relecture centralisée)

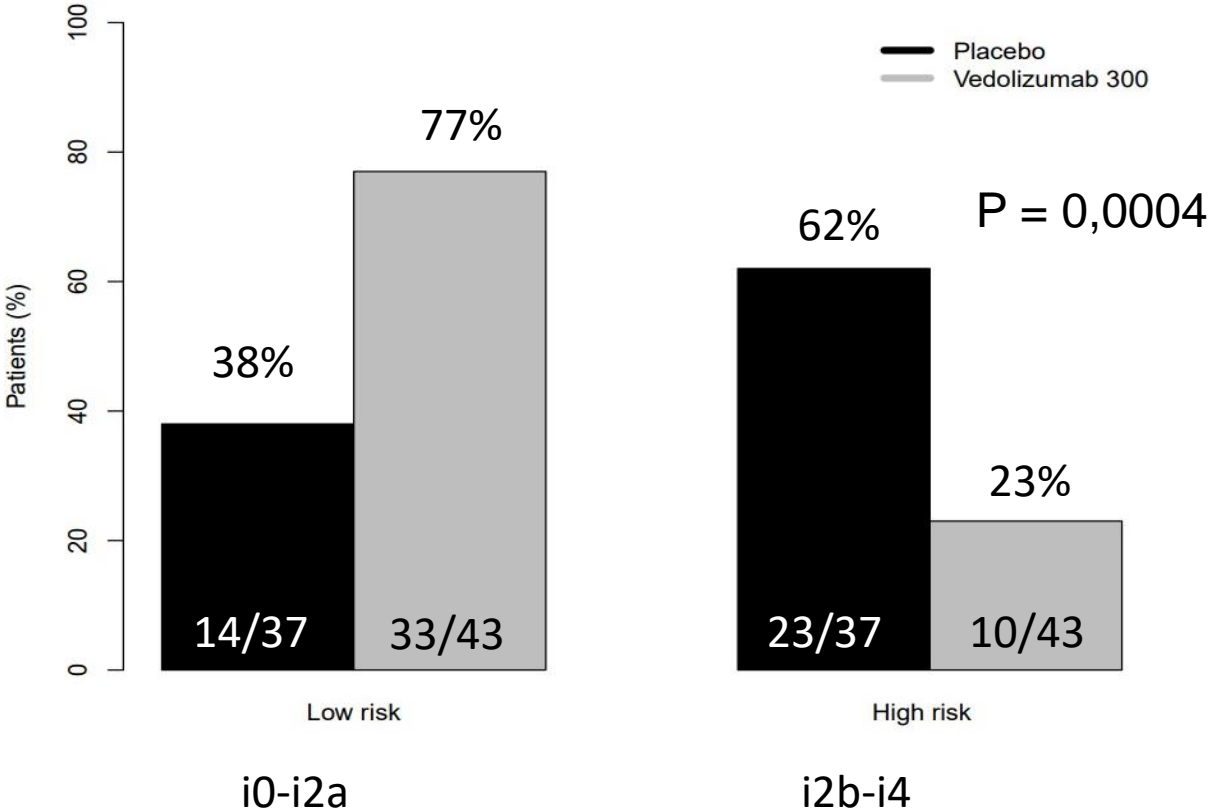
Score de Rutgeerts à la semaine 26 (critère de jugement principal)



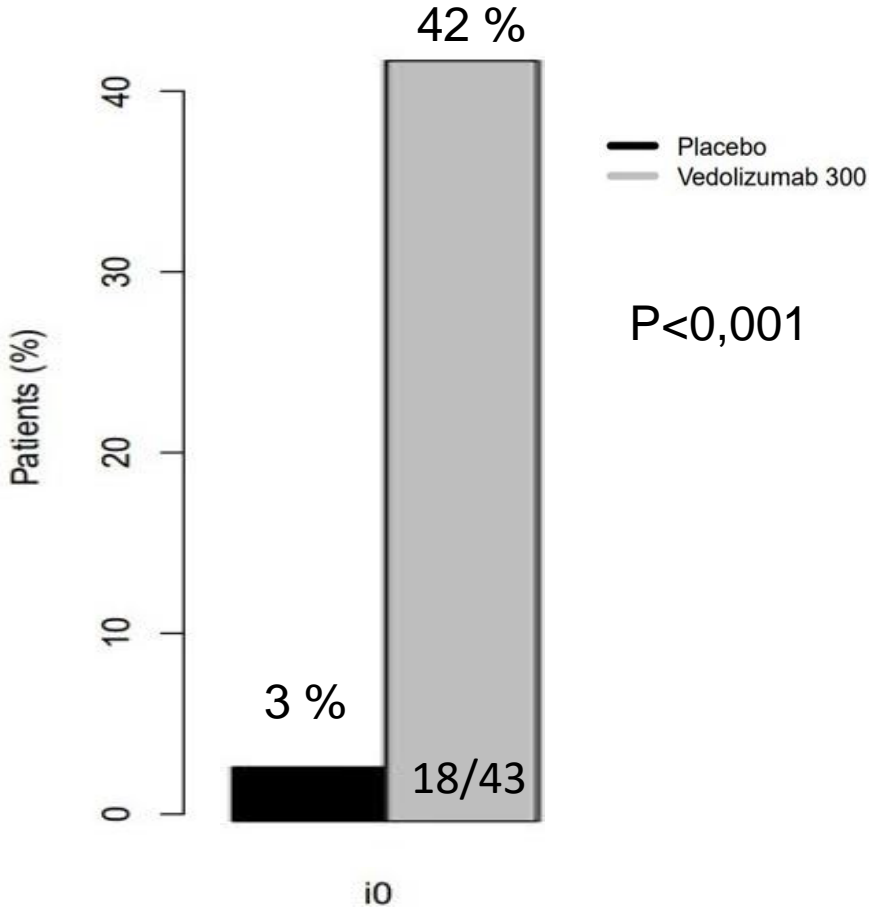
Les malades traités par védolizumab ont **77,8 %** (IC95% : 66,4 – 86,29 %) de chance d'avoir un score de Rutgeerts plus faible que ceux traités par placebo ($p < 0,0001$).

Critères de jugement secondaires

Récidive endoscopique > i2a



Rémission endoscopique i0



Take home messages

La rechute post-opératoire (endoscopique puis clinique) est une situation fréquente

La connaissance de la classification endoscopique de Rutgeerts reste un élément majeur de la décision

Le diagnostic de rechute clinique nécessite au moins un critère objectif (biologie, imagerie, endoscopie)

L'administration d'un traitement préventif repose sur la détermination de facteurs de risque mal codifiés

Aucun traitement n'est validé mais les biologiques (anti-TNF, Vedolizumab) semblent les plus efficaces

Une réévaluation du traitement selon les données d'une coloscopie à 6 mois post-opératoire est primordial

Proposition d'organigramme

**Lésions intestinales en place
MED invalidantes**

Traitement post-opératoire immédiat
selon historique du patient

**Exérèse complète
Aucun facteur de risque**

Coloscopie à 6 mois

Traitement si :

Rutgeerts i2b, i3, i4

i2a : ?

Résection intestinale

**Facteurs de risque
(Tabac, antécédent de résection +++)**

Traitement post-opératoire immédiat

Thiopurines (fumeur ?)
Anti-TNF (Infliximab/Adalimumab)
Vedolizumab

Anti-TNF + thiopurines : pas de données
Ustekinumab/anti-JAK 1 : pas de données

Coloscopie à 6 mois

Optimisation du traitement
Ou
changement de stratégie
si lésions i2-I4

**Monitoring après 1 ère coloscopie
(tous patients)**

CF/Echographie : apport probable

**Coloscopie ou
Entero-IRM entre M18 et M24**

Merci pour votre attention !!

jean-marc.gornet@aphp.fr